

Aus dem Bereich Innere Medizin III

Klinisch-experimentelle Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

(Prof. Dr. med. Ulrich Laufs)

**Etablierung und Validierung eines sequentiellen, metabolischen Belastungstests
zur Bestimmung der postprandialen Glukose- und Triglyzeridtoleranz in gesunden
Kontrollpersonen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

vorgelegt von

Manuel Marco Fritsch

geboren am 18.04.1980

in Frankfurt am Main

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung

<u>Deutsche Fassung</u>	<u>8</u>
<u>English Summary</u>	<u>9</u>

2. Einleitung

2.1	<u>Epidemiologie der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen</u>	<u>11</u>
2.2	<u>Atherosklerose, endotheliale Dysfunktion und KHK</u>	<u>12</u>
2.3	<u>Der Lipidstoffwechsel</u>	<u>13</u>
2.4	<u>Metabolisches Syndrom</u>	<u>15</u>
2.5	<u>Bedeutung der Nüchterntriglyzeride und postprandialer TG-Konzentrationen für das kardiovaskuläre Risiko</u>	<u>17</u>
	<u>2.5.1. Endotheliale Dysfunktion und Atherogenese durch Hypertriglyzeridämie</u>	<u>17</u>
	<u>2.5.2. Studienergebnisse über d. Relevanz postprandialer TG-Konzentrationen</u>	<u>20</u>
2.6	<u>Fragestellung und Ziel der Arbeit</u>	<u>22</u>

3. Material und Methoden

3.1	<u>Allgemeine Angaben zur Pilotstudie</u>	<u>25</u>
	<u>3.1.1 Allgemeiner Testablauf</u>	<u>26</u>
3.2	<u>Geräte und Methoden für die Bestimmung der Serumparameter</u>	<u>27</u>
3.3	<u>Angaben zu den verwendeten Testgetränken</u>	<u>27</u>
	<u>3.3.1 Testgetränk OGT</u>	<u>27</u>
	<u>3.3.2 Testgetränk OTT</u>	<u>27</u>
3.4	<u>Methoden der Hauptstudie</u>	<u>30</u>
	<u>3.4.1 Studiendesign</u>	<u>30</u>
	<u>3.4.2 Studienkohorte</u>	<u>31</u>
	<u>3.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien</u>	<u>31</u>
	<u>3.4.4 Art der Datenerhebung</u>	<u>32</u>

3.4.5	Werteermittlung	33
3.4.6	Dokumentation der kardiovaskulären Endpunkte	35
3.4.7	Fallzahlberechnung der HCS-Hauptstudie	35
3.4.8	Statistische Analysen für diese Promotionsarbeit	36
4.	Ergebnisse	
4.1	Oraler Triglyzeridtoleranztest bei jungen Gesunden	37
4.2	Oraler Glukosetoleranztest bei jungen Gesunden	40
4.3	Simultaner, oraler Glukose- und Triglyzeridtoleranztest bei jungen Gesunden	41
4.4	Sequentieller, oraler Glukose- und Triglyzeridtoleranztest bei jungen Gesunden	44
4.5	Validierung des Testprotokolls bei älteren Kontrollpersonen ohne KHK	46
4.6	Validierung des sequentiellen Testprotokolls vs. OTT und OGT separat bei KHK-Patienten	50
4.7	Standardisierte Messung der Triglyzerid- und Glukosetoleranz bei 514 KHK Patienten: Die Homburg Cream & Sugar Studie	56
5.	Diskussion	
5.1.	Etablierung des kombinierten metabolischen Belastungstests bei jungen, gesunden Probanden	62
5.2	Vergleich der Triglyzeridtoleranz von jungen, gesunden Probanden und älteren Personen ohne bekannte koronare Herzerkrankung	65
5.3.	Messung der postprandialen Triglyzeridtoleranz bei 514 Patienten mit koronarer Herzerkrankung – die Homburg Cream & Sugar Studie	67
5.4	Limitationen der Arbeit	68
5.5	Fazit und klinischer Ausblick	70
6.	Literaturverzeichnis	73
7.	Publikationen	79
8.	Danksagung	82
9.	Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Apo	Apolipoprotein
AUC	„Area under the curve“, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
BE	Broteinheit / Berechnungseinheit
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHOD-PAP	Methode zur enzymatischen colorimetrischen Bestimmung von Serumcholesterin
CRP	C-reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
EF	Ejektionsfraktion
EFG	„elevated fasting glucose“, erhöhte Nüchtern glukose
EKG	Elektrokardiogramm/-graphie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPO-PAP	Enzymatic Colorimetric Test for Triglycerides with Lipid Clearing Factor
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykohämoglobin
HCS	Homburg Cream and Sugar Study
HDL	high-density Lipoproteins
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin 6
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Kap.	Kapitel
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	„low-density lipoproteins“, Fraktion des Gesamtcholesterins
LPL	Lipoproteinlipase
LRP	LDL receptor-related proteins
MCP-1	Monocyte-chemoattractant protein-1

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MS	Metabolisches Syndrom
n	Anzahl
p	Signifikanzwert
NCEP-ATP	The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung
OGT	oraler Glukosetoleranztest
OTT	oraler Triglyzeridtoleranztest
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RLP	Remnant-Lipoproteine
RR	Blutdruck
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
Tab.	Tabelle
TG	Triglyzeride
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VLDL	very low-density lipoprotein
VSMC	glatte Gefäßmuskelzellen
WHO	World Health Organization
WTH	Waist-to-hip ratio
Zeitl.	Zeitlich

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	Lipidstoffwechsel
Abb. 4.1	Oraler Triglyzeridtoleranztest
Abb. 4.2	Oraler Glukosetoleranztest
Abb. 4.3	Simultaner oraler Triglyzerid- und Glukosetoleranztest
Abb. 4.4	Sequentieller oraler Triglyzerid- und Glukosetoleranztest
Abb. 4.5	Kontrollprobanden ohne bekannte KHK und Diabetes
Abb. 4.6	Vergleich von OTT und OTT → OGT bei KHK-Patienten
Abb. 4.7	16 Patienten mit Metabolischem Syndrom: OTT vs. Seq.Test
Abb. 4.8	11 Patienten ohne Metabolisches Syndrom: OTT vs. Seq.Test
Abb. 4.9	Vergleich von OGT und OTT → OGT bei KHK-Patienten
Abb. 4.10	HCS-Studie: Ablauf des metabolischen Testprotokolls
Abb. 4.11	HCS-Studie: Absolute Triglyzeridkinetik bei KHK-Patienten
Abb. 4.12	HCS-Studie: Relative Triglyzeridkinetik bei KHK-Patienten

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Kriterien des Metabolischen Syndroms
Tab. 2	Verwendete Labormethoden und Geräte
Tab. 3	Kalorien- und Nährwertangaben des OTT
Tab. 4	Basischarakteristika der jungen, gesunden Probanden
Tab. 5	Basischarakteristika der älteren Probanden ohne KHK
Tab. 6	Basischarakteristika der Probanden mit KHK
Tab. 7	Klinische und metabolische Charakteristika der HCS-Probanden

1. Zusammenfassung

Die Relevanz des postprandialen Triglyzeridmetabolismus für das kardiovaskuläre Risiko wurde bislang in der Sekundärprävention nicht prospektiv untersucht. Die Nüchtern-TG- und die postprandialen TG-Konzentrationen werden durch den Glukosemetabolismus beeinflusst. Bei früheren, kleinen Studien mit Fettbelastungstests an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wurde der Glukosestoffwechsel bislang nicht systematisch untersucht. Daher war das Ziel dieser Studie, einen kombinierten oralen Triglyzerid- und Glukosetoleranztest zu entwickeln, der geeignet ist, in prospektiven Studien die Triglyzerid- und Glukosetoleranz simultan zu bestimmen.

Bei 25 jungen gesunden Probanden wurden als oraler Triglyzeridtoleranztest 250 ml Schlagsahne verwendet, um die postprandiale TG-Kinetik zu bestimmen. Stündliche Messungen von Glukose, Insulin, Triglyzeriden und Cholesterin wurden bis zu 8 Stunden lang durchgeführt. Nach dem Sahnetest stiegen die TG innerhalb 3 Stunden auf ihr Maximum an und fielen nach 5 Stunden wieder ab und es gab keine Regulation des Cholesterins.

In weiteren Versuchen konnte festgestellt werden, dass die Integration eines OGT in das Testprotokoll die valide Bestimmung der TG- und Glukosetoleranz ermöglicht, wenn die Glukosebelastung mindestens um 3 Stunden zeitversetzt erfolgt. Die simultane Gabe von OGT und OTT hingegen lieferte eine deutlich veränderte TG-Kinetik. Die Glukosegabe verschob das Maximum der Triglyzeride zeitlich nach vorne und führte zu einer Abflachung der Triglyzeridkurve.

Dieser so etablierte, neue sequentielle metabolische Belastungstest wurde in einem älteren Kontrollkollektiv und in einer Gruppe von Patienten mit koronarer Herzerkrankung validiert. Im Anschluss wurde die Triglyzeridtoleranz bei 514 KHK-Patienten der Homburg *Cream & Sugar* Studie bestimmt. Alle Patienten ohne medikamentös behandelten Diabetes mellitus erhielten das sequentielle Testprotokoll. Die Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus erhielten nur den oralen TG-Toleranztest.

Diese Arbeit hat ein neues Testprotokoll etabliert und validiert, mit dem die Triglyzerid- und Glukosetoleranz innerhalb eines fünfstündigen sequentiellen Testprotokolls bestimmt werden können. Der sequentielle Triglyzerid- und Glukosetoleranztest erlaubt die prospektive Untersuchung des prognostischen Einflusses der Triglyzeride für das kardiovaskuläre Risiko und die Untersuchung der Effekte triglyzeridsenkender Medikamente auf das triglyzerid-assoziierte kardiovaskuläre Risiko.

English summary

The importance of postprandial triglyceride (TG) metabolism on cardiovascular risk has not been studied prospectively. Previous small studies in cardiovascular patients involving oral fat load tests did not simultaneously measure glucose tolerance. Thus, the aim of this study was to develop a combined oral triglyceride and glucose tolerance test (OTT / OGT) in order to investigate postprandial triglyceride and glucose tolerance at the same time in prospective studies.

We carried out a metabolic provocation tests in 25 young, healthy subjects using 75 g of whipped cream in order to measure postprandial triglyceride levels. Hourly measurements of glucose, insulin, triglycerides and cholesterol were performed showing that triglyceride kinetics can be assessed during a five hour protocol. Further investigations showed that the integration of an oral glucose tolerance test into the test protocol will deliver valid assessment of both glucose and triglyceride tolerance when performed three hours after the fat load. Simultaneous administration of OGT and OTT did not allow correct assessment of triglyceride kinetics due to flattening the postprandial triglyceride curve.

The results of this pilot study show that triglyceride and glucose tolerance can be measured effectively using a time and cost effective sequential five hour test protocol, differentiating the individual effects of the test components on metabolism.

This newly established sequential metabolic test protocol was validated in patients with CAD and in an older group of patients without known vascular disease. Following this, triglyceride tolerance was measured in 514 patients with stable CAD in the Homburg Cream & Sugar Study. All patients not medically treated for diabetes were given both test

drinks according to the sequential test protocol, diabetics received the OTT only. This study is the first to compare the prognostic relevance of post-prandial and fasting triglycerides.

In this work, we have established and validated a new test protocol designed to assess triglyceride and glucose tolerance at the same time. The sequential triglyceride and glucose tolerance test represents a valuable diagnostic tool for the evaluation of the prognostic impact of triglyceride tolerance on cardiovascular events and the influence of lipid-lowering medication in prospective clinical studies.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen

Epidemiologisch ist die Atherosklerose auf Grund ihrer Folgekrankheiten, insbesondere der koronaren Herzerkrankung, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall die führende Todesursache in den westlichen Industrienationen. Im Jahr 2011 verstarben in Deutschland insgesamt 852 328 Menschen, davon 407 628 Männer und 444 700 Frauen. Die häufigste Todesursache war wie schon in den Vorjahren eine Herz-Kreislaufferkrankung, denn 40 % aller Sterbefälle wurden im Jahr 2011 hierdurch verursacht. Von den 342 233 Menschen, die an einer Herz-Kreislaufferkrankung verstarben, waren 145 555 Männer und 196 678 Frauen. Vor allem bei älteren Menschen führten diese Erkrankungen häufig zum Tod. 92 % der an einer Krankheit des Herz-Kreislaufsystems Verstorbenen waren 65 Jahre und älter. An einem Herzinfarkt, der zu dieser Krankheitsgruppe gehört, verstarben im Jahr 2011 insgesamt 55 286 Menschen. Davon waren 55,6 % Männer und 44,4 % Frauen. (Statistisches Bundesamt <http://www.destatis.de>)

2.2 Atherosklerose, endotheliale Dysfunktion und KHK

Unter der koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen (Gross et al., 1996). Es handelt sich dabei um eine multiätiologische Erkrankung mit einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Myokard, welches typischerweise zur Symptomatik der Angina pectoris führt (Fuster et al., 1992).

Die Atherosklerose ist als Erkrankung der Gefäßwände definiert, die sich morphologisch als plaqueförmige Verdickung und Verhärtung zeigt und durch die Zunahme fibrotischer Komponenten und Lipide in den betroffenen Arealen entsteht. Hierbei kommt es zudem zum Einwandern von Entzündungszellen und zu Kalziumeinlagerungen mit einem charakteristischen Umbau der Gefäßmedia (Lusis, 2000). Alle Arterien sowie kleinere Arteriolen können prinzipiell von Atherosklerose betroffen sein. Von besonderer Krankheitsbedeutung ist der Befall an Aorta, den Koronargefäßen, den Zerebralgefäßen

und den Arterien der Beine.

Ätiologisch gesehen handelt es sich bei der Atherosklerose um ein multifaktorielles Geschehen, zu deren Manifestation verschiedene Risikofaktoren beitragen, darunter u.a. genetische Disposition, Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, erhöhtes LDL-Cholesterin und erniedrigtes HDL-Cholesterin (Libby, 1999).

Der pathogenetische Prozess beginnt mit der endothelialen Dysfunktion. Diese beschreibt veränderte physiologische Eigenschaften des Endothels im Sinne einer Reduktion der endothelabhängigen Vasorelaxation (Cai & Harrison, 2000). Des Weiteren geht nach der „response to injury“-Hypothese eine Verletzung des Endothels der Atherogenese voraus. Die Art der Verletzung kann hierbei chemisch, immunologisch, toxisch oder mechanisch sein (Ross 1993, Fuster et al. 1992).

In der Folge kommt es durch die Aufnahme von oxidierten Lipidpartikeln aus dem Plasma und die Einwanderung von Monozyten zu einer Entzündungsreaktion. Diese initiale, als „fatty streak lesion“ bezeichnete, Läsion zeichnet sich durch die Ablagerung lipidbeladener Makrophagen (Schaumzellen) und verstärkte Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskelzellen (VSMC) aus. Die eingewanderten VSMC bilden vermehrt extrazelluläre Matrix (Stary et. al 1994, Ross, 1999). Im weiteren Verlauf entsteht eine fortgeschrittene atherosklerotische Läsion durch Ausbildung eines sich ins Gefäßlumen vorwölbenden Plaques, der unter einer fibrotischen Kappe einen lipidreichen Kern aus nekrotischen Schaumzellen enthält (Lusis, 2000).

Der Plaque wird zunehmend instabil und kann schließlich rupturieren. Die Freilegung thrombogener Oberflächen und Einengung des Gefäßlumens führt nach der Plaqueruptur zur Gefäßokklusion und durch die resultierende Organischämie beispielsweise zum Myokardinfarkt (Ross, 1999).

Die Hypercholesterinämie ist einer der bedeutsamsten, unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren. Der Lipidstoffwechsel und insbesondere die Serum-LDL-Konzentration korrelieren mit dem Risiko für Atherosklerose und der prognostische Nutzen einer Statintherapie in Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen ist unzweifelhaft. Ob die Triglyzeridkonzentration ebenso einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, ist auf Grund der heterogenen Studienlage noch ungeklärt.

2.3 Der Lipidstoffwechsel

Die im Blutplasma vorkommenden Lipide lassen sich mit Hilfe chemischer Methoden in verschiedene Substanzgruppen aufteilen. Diese Substanzgruppen werden als Cholesterine, Cholesterinester, Phosphoglyceride, Triglyzeride und unveresterte langkettige Fettsäuren bezeichnet. Physiologischerweise erreichen Lipide im Blutplasma Konzentrationen, die bei weitem ihre Löslichkeit in wässriger Phase übersteigen. Daher ist es notwendig, dass Lipide im Blutplasma als Komplexe transportiert werden, die eine ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen. Hierzu dienen Apolipoproteine und Phospholipide, die eine nach außen hydrophile Hülle um die im Inneren befindlichen Lipide bilden und sie in Form einer Mizelle einschließen. In dieser Form dienen sie als Träger verschiedener Lipide und Proteine im Plasma. Die entstehenden Komplexe werden als Lipoproteine bezeichnet. Hierbei unterscheidet man verschiedene Lipoproteinklassen, die sowohl unterschiedliche Zusammensetzungen als auch unterschiedliche physikalische Dichten aufweisen. Nach Auftrennung in einer Ultrazentrifuge erhält man somit Plasmalipoproteine mit sehr geringer, geringer und hoher Dichte. Diese einzelnen hierbei entstehenden Klassen werden als „very low density lipoproteins“ (VLDL), „low density lipoproteins“ (LDL) und „high density lipoproteins“ (HDL) bezeichnet. Eine gesonderte Stellung nehmen Chylomikronen ein, die eine noch niedrigere Dichte als VLDL besitzen und besonders triglyzeridreich sind.

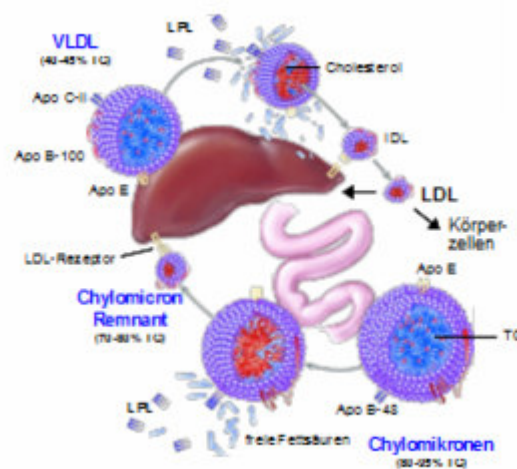


Abb. 2.1: Lipidstoffwechsel

Die verschiedenen Dichten der Lipoproteine sind durch ihre unterschiedliche Zusammensetzung aus Lipiden und Proteinen erklärt. Chylomikronen besitzen besonders hohe Lipidanteile gegenüber dem Proteinanteil (99:1), während HDL knapp zur Hälfte aus Proteinen bestehen. Neu gebildete Chylomikronen sind hierbei zu 80-95% aus Triglyzeriden aufgebaut (Ginsberg, 1998). Den Lipidproteinklassen konnten verschiedene physiologische Funktionen zugeordnet werden, die sich durch die Apolipoproteinanteile der einzelnen Klassen erklären lassen. Hierbei sind mindestens zehn verschiedene Apolipoproteine identifiziert worden, denen bestimmte Funktionen zugeordnet werden (z.B. allen als Aktivatoren von am Lipidstoffwechsel beteiligten Enzymen). Bei VLDL und LDL ist vor allem das Apolipoprotein B100 von Bedeutung, bei den Chylomikronen das Apolipoprotein B48.

Die Lipoproteinklassen unterscheiden sich nicht nur im Verhältnis von Protein zu Lipiden, sondern auch in ihrer Zusammensetzung der Lipide selbst. Haupttransportmittel für aus der Nahrung gewonnene Triglyzeride sind Chylomikronen und VLDL, während LDL-Partikel das Haupttransportmittel für Cholesterin und Cholesterinester darstellen.

Triglyzeride werden durch die Pankreaslipase im Duodenum zunächst in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten und mit Hilfe von Gallensäuren in duodenale Mukosazellen aufgenommen. Dort werden sie im glatten endoplasmatischen Retikulum zu Triglyzeriden resynthetisiert und mit Hilfe von Transferproteinen zum rauen endoplasmatischen Retikulum transportiert. Durch Assemblierung mit Apolipoproteinen und unter Aufnahme weiterer Lipide wie Cholesterin und Phosphoglyzeride entstehen hier Chylomikronen, die die Transportform mit der Nahrung aufgenommener Triglyzeride und Cholesterine darstellen. Diese werden im Golgi-Apparat gespeichert und anschließend mittels Exozytose in den Extrazellularraum abgegeben. Über intestinale Lymphgefäße erreichen Chylomikronen den Ductus thoracicus und hierüber die Blutbahn.

Die Zusammensetzung der Oberflächenbestandteile der Chylomikronen ändert sich unmittelbar nach Eintritt in die Blutbahn, da hier ein Austausch von Apolipoproteinen mit HDL vollzogen wird. Hierbei werden Apolipoproteine der Typen A, C und E ausgetauscht. Chylomikronen geben hierbei vornehmlich den Typ A ab und erhalten E und C von HDL-Partikeln. Dieser Austauschprozess findet konzentrationsabhängig statt, d.h. je höher die Konzentration an HDL im Blut, desto mehr Austausch kann stattfinden. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Lipoproteinlipase. Dieses Enzym befindet sich gefäßwandseitig an

Endothelzellen im Kapillarbett sowie an Plasmamembranen extrahepatischer Gewebe und sorgt für die Spaltung von Triglyzeriden aus Lipoproteinen zu Glycerin und Fettsäuren (Eckel, 1989). Die Fettsäuren werden ins Gewebe aufgenommen, während das Glycerinrückgrat zur Leber zurücktransportiert wird. (Havel, 1970). Die besondere Bedeutung der LPL für den Lipidmetabolismus wird durch Beobachtungen deutlich, bei denen Gewebespezifische Störungen der LPL-Aktivität weitreichende Auswirkungen auf die Lipidzusammensetzung des Blutes und den Lipid- und Glukosemetabolismus haben (Zechner, 1997). Bei der Verstoffwechselung der Chylomikronen wird ein Großteil der Triglyzeride an die peripheren Gewebe abgegeben. Ihre Verstoffwechselung bedarf hierbei jeweils nur wenige Minuten. Das in den Chylomikronen enthaltene Cholesterin sowie Apolipoprotein A gehen auf HDL über. Die Überbleibsel der Chylomikronen werden als Remnants bezeichnet, die ihren Weg zur Leber finden und dort vollständig abgebaut werden (Stalenhoef, 1984).

2.4 Metabolisches Syndrom

Kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen vornehmlich bei Menschen, die bestimmte Risikofaktoren hierfür aufweisen. Der Begriff des Metabolischen Syndroms ist geschaffen worden, um Menschen mit einem besonders hohen Risiko für das Entstehen bzw. Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu identifizieren. Die Kriterien, welche hierfür angewandt werden, sind teilweise uneinheitlich. Verwendet werden vor allem die Definition der IDF (International Diabetes Federation) sowie der NCEP-ATP III und die Definition der WHO (World Health Organization) (siehe **Tab. 1**). Allen gemeinsam ist die Einbeziehung von Taillenumfang, Nüchterntriglyzeriden, HDL-Konzentration, Blutdruck und Nüchternglukosekonzentration (Alberti, 2009).

Das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms ist mit einem höheren Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Schillaci et al., 2004). Es gibt jedoch nur wenige Studien, die die Aussagekraft der verschiedenen Kriterien valide miteinander verglichen haben. In einer Arbeit von 2008 wurden die unterschiedlichen Kriterien des Metabolischen Syndroms (differenziert nach NCEP-ATP III, IDF und WHO) hinsichtlich ihrer Aussagekraft über die Mortalität bei 4258 US-amerikanischen Erwachsenen mit einem Mindestalter von 65 Jahren und ohne manifeste Herz-Kreislaufkrankung verglichen. In dieser Studie erfüllten 31% der Männer und 38% der Frauen die Kriterien des Metabolischen Syndroms nach NCEP-ATPIII bei einem Durchschnittsalter der

beobachteten Personen von 73 Jahren. Innerhalb der 15 Jahre Beobachtungszeit traten unter den 4258 Teilnehmern 2116 Todesfälle auf. Nach Adjustierung wiesen Patienten mit Metabolischem Syndrom eine um 22% erhöhte Mortalität gegenüber Patienten ohne Metabolisches Syndrom auf (RR 1,22; 95%-Konfidenzintervall 1,11-1,34). Das erhöhte Risiko, welches das Metabolische Syndrom mit sich bringt, war jedoch hauptsächlich auf die Kriterien IFG (erhöhte Nüchternglukose) und Hypertonie zurückzuführen. So hatten Probanden mit Metabolischem Syndrom einschließlich IFG ein um 41% erhöhtes Mortalitätsrisiko und Probanden mit Metabolischem Syndrom einschließlich arterieller Hypertonie ein um 26% erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber Probanden ohne Metabolisches Syndrom. Probanden, die zwar die Kriterien des Metabolischen Syndroms aufwiesen, dabei jedoch weder die Kriterien für IFG noch für arterielle Hypertonie erfüllten, zeigten keine erhöhte Mortalität gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Metabolisches Syndrom. Personen mit IFG und arterieller Hypertonie waren die am meisten gefährdete Subpopulation mit einer Risikoerhöhung von 82%. Beim isolierten Betrachten der Kriterien des Metabolischen Syndroms fand sich nur bei den Gruppen mit IFG sowie arterieller Hypertonie eine Risikoerhöhung gegenüber der Vergleichsgruppe. Die Todesfälle waren somit in erster Linie der IFG sowie der art. Hypertonie zuzuordnen (population attributable risk fraction 22,2% gegenüber 6,3% für MS). Bemerkenswerterweise ergab sich hinsichtlich dieser Ergebnisse kein Unterschied bei Verwendung der alternativ verwendeten Kriterien der IDF sowie der WHO. Taillenumfang, Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen und HDL-Konzentrationen sind als einzelne Risikofaktoren nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, sondern nur in Kombination mit der arteriellen Hypertonie und der Glukosestoffwechselstörung. Zusammengefasst ist ein steigender Schweregrad metabolischer Erkrankungen mit einem höheren kardiovaskulären Risiko verbunden (Mozaffarian, 2008).

2.5 Bedeutung der Nüchterntriglyzeride und postprandialer TG-Konzentrationen für das kardiovaskuläre Risiko

2.5.1 Endotheliale Dysfunktion und Atherogenese durch Hypertriglyzeridämie

Die Bestimmung von Triglyzeridkonzentrationen bzw. des Lipidprofils erfolgt seit jeher empfehlungsgemäß nach einer Nüchternzeit von 8 bis 12 Stunden. Dies beruht vornehmlich auf zweierlei Gründen – diese sind historischer und praktischer Art. Der erste Grund ist in der Bestimmung des LDL-C zu finden, für dessen Berechnung vor der Verfügbarkeit von direkten Assays die Friedewald-Formel verwendet wurde (Friedewald et

al., 1972). In die Berechnung des LDL-C-Gehaltes gehen hiernach die HDL-C-Konzentration und die Konzentration der Triglyzeride ein. Die rechnerische Bestimmung der LDL-C-Konzentration anhand der Friedewald-Formel ist allerdings nur für Triglyzeridwerte unter 400 mg/dl zuverlässig und beschränkt somit ihre Anwendung. Da bei der Nüchternbestimmung aber beinahe alle Patienten Triglyzeridkonzentrationen unterhalb dieser Grenze aufweisen, kann die Bestimmung mit Hilfe der Friedewald-Formel in großem Umfang eingesetzt werden. Seit dem Einsatz direkter Analyseverfahren ist die strikte Nüchternblutverwendung für die Lipidbestimmung jedoch nicht mehr obligat. Der zweite Grund liegt in der geringeren intraindividuellen Schwankungsbreite der Triglyzeridkonzentration bei Nüchternblutentnahmen und die Verhinderung eines prandialen Einflusses auf die Lipidzusammensetzung (Bachorik, 1995). Dies versprach eine höhere Aussagekraft, auch wenn der Beweis hierzu bislang nicht erbracht ist. Es gibt bisher keine wissenschaftliche Arbeit, die zeigen konnte, dass die Nüchternbestimmung von Triglyzeriden der Nichtnüchternbestimmung („non fasting triglyceride concentration“) überlegen ist (Ridker, 2000).

Es wird kritisch diskutiert, ob die Bestimmung von Nüchterntriglyzeriden von klinischer Bedeutung ist, und ob sich das kardiovaskuläre Risiko nicht vielmehr in der Betrachtung von Gesamtcholesterin, LDL und HDL widerspiegelt und Nüchterntriglyzeride somit allenfalls einen untergeordneten Stellenwert einnehmen.

Die Bestimmung der Nüchterntriglyzeridkonzentration hat im klinischen Alltag nur selten einen Einfluss auf die Therapieentscheidung. Trotzdem hat sich die Verwendung der Nüchternwerte etabliert. Es ist jedoch einleuchtend, dass durch die strikte Betrachtung von Nüchterntriglyzeridkonzentrationen die Aussagekraft der postprandialen Triglyzeridkonzentrationen bisher kaum in Betracht gezogen wurde.

Um die Bedeutung der Triglyzeridkonzentrationen nach dem Essen für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder cerebralem Insult einzuschätzen, ist es sinnvoll, die molekularen Befunde der Bedeutung der Triglyzeride bei der Atherogenese zu betrachten. Schon seit vielen Jahrzehnten besteht die Hypothese, dass es sich bei der Atherosklerose um eine Erkrankung handelt, deren mitbestimmende Ursache in einer Störung der postprandialen Blutzusammensetzung liegt (Moreton 1950; Zilversmit 1979). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko scheint hiernach sowohl mit erhöhter Serumglukose (gestörte Glukosetoleranz) als auch mit verändertem Lipidprofil im postprandialen Zustand verknüpft zu sein. Hierbei richtet sich besonderes Augenmerk auf die Triglyzeride, die im postprandialen Zustand vor allem nach fettreicher Mahlzeit deutlich erhöhte Werte aufweisen, während die LDL- und HDL-Konzentrationen weitgehend konstant bleiben

(Zilversmit et al., 1979).

Die Bedeutung der LDL-Partikel für die Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und die Atherogenese sind detailliert erforscht worden. Die Bedeutung der Triglyzeride ist weit weniger untersucht. Der TG-Stoffwechsel unterscheidet sich fundamental von dem LDL-C-Stoffwechsel. Die hepatische und vaskuläre Aufnahme der unterschiedlichen TG-Remnant-Typen erfolgt im Wesentlichen unabhängig von den LDL-Rezeptoren über LDL receptor-related proteins (LRP) und wird z.B. nur gering durch Statine beeinflusst (Herz, 2001; van Berkel, 1995). Im Unterschied zum Nüchternzustand werden postprandial kleine, triglyzeridreiche Remnant-Lipoproteine (RLP) nachgewiesen. Diese scheinen in besonderer Weise atherogen zu wirken, da sie besonders gut in den subendothelialen Raum penetrieren und zur Schaumzell-Bildung beitragen (Rutledge, 2000). Die triglyzeridreichen RLP werden anhand der Auftrennbarkeit in der Immunseparation in „chylomicron remnants“ (charakterisiert durch Apo-B48) und „VLDL remnants“ (Apo-B100) untergliedert. Diesen Lipoproteinen werden proinflammatorische und prokoagulatorische Effekte zugeschrieben, so dass nach fettreicher Ernährung eine endotheliale Dysfunktion beobachtet wird (Sattar & Jaap, 1998; Norata, 2007).

Mehrere dafür verantwortliche Mechanismen wurden bereits identifiziert (Goldberg, 2011). So nimmt im Endothel unter dem Einfluss triglyzeridreicher Lipoproteine die Synthese und Abgabe von Stickstoffmonoxid ab und die Aktivität der Cyclooxygenase-2 zu, werden Adhäsionsmoleküle wie VCAM-1, ICAM-1, TNF α , MCP-1 und E-Selectin verstärkt exprimiert und reaktive Sauerstoffspezies vermehrt ausgeschüttet (Zheng, 2007). Grundlage dieser Effekte sind wahrscheinlich direkte Wirkungen auf intrazelluläre Signalwege wie Mitogen-aktivierte Proteinkinasen und NF κ B (Byrne, 1999). Neue Untersuchungen haben ferner gezeigt, dass triglyzeridreiche Lipoproteine (TRL) in Monozyten und neutrophilen Granulozyten Aktivierungsmarker wie Cd11b bzw. CD66b induzieren (Alipour, 2008). Dazu passt auch die bereits bekannte Interaktion der TRL mit Makrophagen über LRP (Fujioka, 1998), was sich z.B. in einer erhöhten IL-1 β -Ausschüttung unter VLDL-Stimulation äußert (Persson, 2006). Andere wichtige inflammatorische Zytokine wie TNF α und IL-6 korrelieren ebenfalls mit erhöhten TG-Konzentrationen (Wannamethee, 2007; Ryden, 2007). Daneben führt eine TG-Stimulation in Thrombozyten zu einer Fettsäureakkumulation und über die Inhibition cGMP-abhängiger Signale und die Induktion des Na⁺/H⁺-Antiporters zu einer Plättchenaktivierung (Byrne, 1999). Dieser prokoagulatorische Effekt zeigt sich z.B. in einer verstärkten CD40-Expression, einer verstärkten Thrombingeneration und einer Erhöhung des Fibrinolysehemmstoffs PAI-1 unter RLP-Einfluss (Krauss, 1998).

2.5.2 Studienergebnisse über die Relevanz postprandialer TG-Konzentrationen

Diese Ergebnisse jüngerer wissenschaftlicher Veröffentlichungen unterstützen die schon vor vielen Jahren aufgestellte These, dass es sich bei der Atherosklerose um eine postprandiale Erkrankung handeln könnte, die unter anderem durch erhöhte Triglyzeridkonzentration nach Nahrungsaufnahme vorangetrieben wird (Zilversmit, 1979). Diese experimentellen Befunde werden durch die Daten mehrerer Kohortenstudien gestützt, die im Folgenden diskutiert werden.

Die erste Studie, auf die hier näher eingegangen wird, ist die Women's Health Study, deren Ergebnisse im Jahre 2007 veröffentlicht wurden (Bansal et al., 2007). In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden 27.748 gesunde Frauen im Alter von wenigstens 45 Jahren eingeschlossen und im Mittel über 11,4 Jahre auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und die Entstehung von Malignomen untersucht. Die Teilnehmerinnen wurden entweder mit Vitamin E (600 IU jeden zweiten Tag) oder Aspirin (100 mg jeden zweiten Tag) oder Placebo behandelt. Bei allen Teilnehmern wurde zu Beginn die Messung von Lipiden und Apolipoproteinen durchgeführt. Bei 1.418 Frauen war der Datensatz bezüglich der letzten Nahrungsaufnahme unvollständig. Von den verbleibenden 26.330 Probandinnen waren 19.983 zur Zeitpunkt der Blutentnahme nüchtern über mindestens 8 Stunden, 6.347 erschienen nicht nüchtern. Bei den nicht nüchternen Probandinnen wurde der Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme notiert. Der Datensatz wurde in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Lipidwerten, Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme und Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse außerhalb der eigentlichen Fragestellung retrospektiv untersucht. Als kardiovaskuläre Ereignisse galten Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane Koronarinterventionen, koronare Bypassoperationen und kardiovaskuläre Todesfälle.

Die Analyse der Daten zeigte, dass sowohl nüchtern als auch nicht nüchtern bestimmte Triglyzeride mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Diese Assoziation blieb bestehen nach Adjustierung der Daten hinsichtlich Alter, Blutdruck, Nikotinkonsum und ob eine Hormonersatztherapie durchgeführt wird. Nach Berücksichtigung von Gesamtcholesterin und HDL-C wurde die Assoziation für die Nüchterntriglyzeride deutlich abgeschwächt. Bemerkenswerterweise blieb die Assoziation für die Triglyzeridkonzentrationen nach dem Essen auch nach multivariater Adjustierung

bestehen. Diesen Daten zufolge handelt es sich bei postprandialen Triglyzeriden um einen unabhängigen Risikofaktor bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse in der Zukunft. Es zeigte sich eine deutliche Assoziation erhöhter Triglyzeride mit dem Risiko für das Gesamtauftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach vollständiger Adjustierung der Daten, welche bei Nüchterntriglyzeriden nach Adjustierung für Gesamt-, HDL-Cholesterin und Parametern einer Insulinresistenz nicht bestand.

Bei den „Non-fasting“-Triglyzeriden konnte darüber hinaus eine isolierte signifikante Assoziation mit dem Auftreten ischämischer Schlaganfälle beobachtet werden. Verglichen wurde jeweils oberes gegenüber unteres Tertil des Triglyzeridwertes der Blutprobe.

Die Aufschlüsselung der Daten hinsichtlich des Zeitpunkts der letzten Nahrungsaufnahme zeigte eine signifikante Assoziation der Triglyzeridkonzentrationen zwei und vier Stunden nach Nahrungsaufnahme mit dem Risiko. Hier ergab sich bei 2797 Probanden in dieser Gruppe bei einer Gesamtzahl von 98 kardiovaskulären Ereignissen eine Hazard Ratio von 4,48 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,98-10,15. Dies entspricht einer deutlichen Korrelation von postprandialen Triglyzeridwerten und dem kardiovaskulären Risiko. In den Vergleichsgruppen (4-8h, 8-12h, mehr als 12 Stunden seit letzter Nahrungsaufnahme) ergaben sich trotz ähnlicher oder höherer Probandenzahlen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und dem Triglyzeridwert (Bansal et al., 2007).

Die Ergebnisse der Women's Health Study lassen darauf schließen, dass die Messung von Triglyzeriden im Nüchternzustand eine geringere Aussagekraft als postprandiale Triglyzeride in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko liefern. Allerdings lassen die Daten keine endgültigen Schlüsse zu, da sie in ihrer Interpretationsfähigkeit limitiert sind. Es handelt sich nämlich um retrospektive Analysen einer Studie, in der ausschließlich Frauen eingeschlossen wurden. Der Anteil an Typ-2-Diabetikern war zudem außerordentlich gering. Bei der Gruppe der nicht nüchternen Probanden blieb unbeachtet, welche Nahrung sie zu sich genommen hatten. Es ist daher unklar, auf welchen Effekten diese Beobachtung beruht und es ist nicht klar zu bestimmen, ob der postprandiale Triglyzeridstoffwechsel in diesem Fall tatsächlich einen unabhängigen Risikofaktor darstellt oder ob es sich hierbei um einen Indikator für schlechte Ernährungsgewohnheiten und niedrige Compliance handelt oder ob eine Kombination der Effekte vorliegt. Bei der Bestimmung der Triglyzeridkonzentrationen handelte es sich lediglich um eine einzige Blutentnahme zu einem nicht fest definierten Zeitpunkt. Erstaunlich ist die Tatsache, dass diese vom Zufall beeinflussten Einzelmessungen ohne jegliche Standardisierung eine so deutliche Aussagekraft in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko zu besitzen scheinen. Die

standardisierte Messung einer postprandialen Kinetik der Triglyzeride könnte daher noch eine stärkere Aussagekraft liefern als eine Einzelmessung.

In einer dänischen prospektiven Kohortenstudie wurden 7587 Frauen und 6394 Frauen im Alter von 20 bis 93 Jahren über einen Beobachtungszeitraum von 28 Jahren (1976-2004) in Bezug auf Nichtnüchterntriglyzeride und dem kardiovaskulären Risiko untersucht. Es zeigte sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine Assoziation erhöhter Nichtnüchterntriglyzeride für Myokardinfarkt, KHK und Tod (Nordestgaard 2007, Copenhagen City Heart Study). In einer weiteren Auswertung der Copenhagen Heart Studie wurde ein ähnlicher Zusammenhang zwischen nicht nüchtern gemessenen Triglyzeriden und der Schlaganfallinzidenz gesehen (Nordestgaard et al., 2008)

Es erscheint daher sinnvoll, die Aussagekraft von Triglyzeriden, welche im postprandialen Zustand gemessen werden, prospektiv zu untersuchen.

2.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse verdichten sich die Hinweise darauf, dass postprandiale Triglyzeridkonzentrationen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse stärkere Aussagekraft als Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen aufweisen. Die bisher hierzu vorliegenden Studien waren jedoch retrospektive Analysen und dahingehend limitiert, dass der Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme und die Zusammensetzung der letzten Mahlzeit unbekannt waren. Somit waren die beobachteten Kollektive uneinheitlich und schlecht vergleichbar. Daher lässt sich vermuten, dass bei einer standardisierten und prospektiven Analyse des postprandialen Triglyzeridstoffwechsels die Aussagekraft noch viel größer wäre als in diesen Vorstudien. Bisher ungeklärt ist auch die Frage, ob postprandial erhöhte Triglyzeridkonzentrationen gerade deshalb besonders mit dem kardiovaskulären Risiko korrelieren, weil eine zufällige Messung im nicht-nüchternen Zustand eine besondere Ernährungsweise widerspiegelt. Patienten, deren Triglyzeride nach dem Frühstück besonders hohe Werte aufweisen, finden sich möglicherweise deshalb in einer Hochrisikogruppe wieder, da sie eine atherogene Ernährungsweise haben und die Triglyzeridkonzentration als solche nicht ursächlich mit dem Risiko in Zusammenhang steht. Es gilt daher zu prüfen, ob die Korrelation mit dem Risiko nach Gabe einer standardisierten Testmahlzeit fortbesteht oder sich in ihrer Aussagekraft sogar verstärkt.

Um prospektiv die Aussagekraft des postprandialen Triglyzeridstoffwechsels zu untersuchen, sollten daher an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg Patienten

mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung einem oralen Triglyzeridtoleranztest unterzogen werden und mittels Nachbefragung überprüft werden, ob das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse mit dem postprandialen Triglyzeridstoffwechsel in Zusammenhang steht. Die Testung an Patienten mit nachgewiesener KHK impliziert die Notwendigkeit weitaus geringerer Probandenzahlen als in einer epidemiologischen Studie, da das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei dieser Patientengruppe bedeutend höher ist als in der altersentsprechenden Normalbevölkerung. Für die Durchführung eines oralen Triglyzeridtoleranztests (OTT) an Patienten mit nachgewiesener KHK sind zunächst Tests an gesunden Probanden erforderlich. Hierbei soll untersucht werden, wie sich die Serumkonzentration der Triglyzeride im zeitlichen Verlauf nach der Einnahme einer Fettmahlzeit verhalten.

Für die Studie an KHK-Patienten ist die gleichzeitige Bestimmung der Glukosetoleranz sinnvoll, weil viele KHK-Patienten eine unbekannte Glukosestoffwechselstörung oder einen Diabetes mellitus aufweisen. Die pathologische Glukosetoleranz und der Diabetes mellitus sind ein Kriterium des Metabolischen Syndroms und sie beeinflussen den TG-Stoffwechsel. Es ist daher sinnvoll, bei den Patienten zusätzlich zur Messung der Triglyzeridtoleranz am selben Tag einen oralen Glukosetoleranztest durchzuführen, wenn bisher noch kein Diabetes mellitus bekannt war. Hierdurch könnte sich die Praktikabilität des Tests erhöhen, da sich das metabolische Risiko besser erfassen ließe. Um an ein und demselben Tag einen oralen Glukosetoleranztest sowie einen oralen Triglyzeridtoleranztest durchführen zu können, muss untersucht werden, ob die Durchführung eines OGT während des OTT möglich ist, ohne dass sich hierbei die Testergebnisse wechselseitig beeinflussen. Daher ist es eine Fragestellung dieser Arbeit, zu klären, ob die Kombination beider Tests dieselben Ergebnisse liefert wie die getrennte Durchführung an verschiedenen Tagen. Sollte dies möglich sein, so würde der Test insgesamt praktikabler, da sich innerhalb eines Testdurchlaufes während weniger Stunden die Glukosetoleranz und die Triglyzeridtoleranz bei Patienten bestimmen ließen.

Da der Test vornehmlich bei Patienten in höherem Alter zur Anwendung kommen wird, soll eine weitere Testreihe klären, ob das Testprotokoll bei älteren Menschen (> 55 Jahre) die gleiche metabolische Kinetik hervorruft wie bei jungen Personen. Daher werden in der Folge die Messergebnisse der jungen Gruppe mit den Verläufen bei älteren Probanden verglichen. Es wird hierbei jeweils eine Testreihe mit einer älteren Probandengruppe mit angiographisch nachgewiesener KHK und eine ältere Probandengruppe ohne Diagnose einer KHK durchgeführt. Mit diesen Messungen soll zusammenfassend erhoben werden,

wie sich die Ergebnisse der metabolischen Provokationstests aus den drei Vergleichsgruppen zueinander verhalten und ob der Test in allen Gruppen gleichermaßen zur Anwendung kommen kann. Es soll insbesondere festgestellt werden, ob und wie sich der OGT in das Testprotokoll - sowohl bei jungen als auch bei älteren Probanden - integrieren lässt. Der Vergleich zwischen älteren Patienten mit und ohne KHK soll zeigen, ob die bei den KHK-Patienten vorliegende vaskuläre Grunderkrankung einen systemischen Effekt auf die Triglyzeridtoleranz hat (Hochrisikogruppe vs. altersadjustierte Vergleichsgruppe). Die Ergebnisse der HCS-Hauptstudie werden zudem wichtige Einflussgrößen der Triglyzeridtoleranz aufzeigen. Hierbei kommt die Analyse von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Medikation, KHK-Schwere etc. in Bezug auf die Triglyzeridtoleranz in Betracht.

Zusammenfassung der Fragestellungen

- Wie kann die Triglyzeridtoleranz in der klinischen Praxis bestimmt werden?
- Wie kann ein oraler Glukosetoleranztest in das Testprotokoll integriert werden?
- In welchen Merkmalen unterscheidet sich die Triglyzeridtoleranz bei jungen, gesunden Probanden von der Triglyzeridtoleranz bei Patienten mit KHK sowie von älteren Probanden ohne KHK?

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeine Angaben zur Pilotstudie

Für die Entwicklung der Testprotokolle zur Messung der Triglyzerid- und Glukosetoleranz erfolgte zunächst die Erprobung an gesunden Probanden. Ziel war es, zwei Testabläufe zu vergleichen. Der erste Testablauf stellte die alleinige Messung der Triglyzeridtoleranz dar. Das verwendete Getränk war frische Schlagsahne mit einem festgelegten Volumen von 250 ml. Der zweite Testablauf war die gemeinsame Messung der Glukose- und Triglyzeridtoleranz innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums von 5 bis 8 Stunden. Die verwendeten Getränke waren der ACCU-CHEK DEXTRO der Firma Roche sowie 250 ml frische Schlagsahne (siehe Kap. 3.3). Für die Messung war die freiwillige Teilnahme junger, gesunder Personen notwendig. Diese wurden innerhalb der Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin III sowie innerhalb der Studentenschaft der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes rekrutiert. Die Basischarakteristika sind **Tab. 4** zu entnehmen.

Für die Entwicklung der Testprotokolle war darüber hinaus die TG-Kinetik im Vergleich zwischen jungen, gesunden und älteren Probanden notwendig. Im September 2008 wurden daher in der internistischen Praxis von Dr. med. Volker Rettig-Ewen in Merzig (Saarland) konsekutiv 43 Patienten als älteres Kontrollkollektiv rekrutiert. Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung. Die Basischarakteristika sind **Tab. 5** zu entnehmen. Weitere 12 Patienten ohne bekannte KHK wurden auf kardiologischen Stationen des Universitätsklinikums des Saarlandes eingeschlossen. Bei 10 Patienten dieser Gruppe war im Rahmen des stationären Aufenthaltes das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung mittels Herzkatheteruntersuchung ausgeschlossen worden. Da bei keinem der Probanden ein Diabetes mellitus bekannt war, konnte bei allen Teilnehmern ein sequentieller Glukose- und Triglyzeridtoleranztest durchgeführt werden. Bei der Nüchternblutentnahme wurden als Basislabor neben Lipidprofil, Glukose und Insulin auch GOT, GPT, HbA1c, CRP, Kreatinin und TSH bestimmt.

Die Probanden mit KHK sowie die Gruppe älterer Patienten ohne KHK wurden anhand eines standardisierten, elektronischen Fragebogens befragt (siehe Kap. 3.4). Erfasst wurde das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (positive Familienanamnese, Rauchen, Diabetes mellitus, art. Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum) sowie die Häufigkeit des Konsum von alkoholischen Getränken (als Antwortmöglichkeiten waren „nie“, „täglich“, „an mindestens drei Tagen pro Woche“, „seltener als an drei Tagen pro

Woche“ vorgegeben). Es wurden Größe und Gewicht gemessen und gegebenenfalls eine Zu- oder Abnahme des Gewichtes innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert. Ferner wurden Taillen- und Hüftumfang am Bett gemessen. Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden ebenfalls mittels manueller Messung bestimmt.

3.1.1 Allgemeiner Testablauf

Alle Probanden waren am Testtag nüchtern nach einer Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden. Die Teilnehmer wurden angeleitet, ihre bestehende Dauermedikation unverändert einzunehmen. Als Ausnahme sind hier KHK-Patienten mit Insulintherapie eines Diabetes mellitus zu nennen, deren Insulindosis ggf. in Hinblick auf die nur geringe Kohlenhydrataufnahme (OTT anstelle des Frühstücks) angepasst wurde. Hierdurch sollten Hypoglykämien vermieden werden, da das Testgetränk OTT nur einen sehr geringen Kohlenhydratanteil enthält. Nach dem Legen einer Venenverweilkanüle an Ellenbeuge, Unterarm oder Handrücken erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung der Nüchternblutwerte (Lipidprofil, bestehend aus Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, ferner Seruminsulin und Glukose). Im Anschluss daran erhielt jeder Proband das jeweilige Testgetränk. Das Getränk wurde unter Aufsicht in einem Zeitraum von höchstens fünf Minuten verzehrt. Zum Einsatz kamen dabei der OGT (75g D-Glukose, s.o.) und der OTT (75g Fett, s.o.). Für den gleichzeitigen OTT + OGT wurden die beiden Testgetränke direkt hintereinander getrunken. Für den sequentiellen OTT→OGT wurde die Glukoselösung zeitversetzt eingenommen, und zwar bei den jungen Probanden 2 Stunden nach dem OTT und bei den älteren Probanden 3 Stunden nach dem OTT.

Es wurden daraufhin über 5 Stunden stündlich Blutentnahmen aus den liegenden Venenverweilkanülen durchgeführt und daraus wiederum Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Insulin und Glukose bestimmt. Den Testpersonen war über den gesamten Zeitraum das Trinken von Wasser und ungesüßtem Tee gestattet. Die Aufnahme kalorien- oder koffeinhaltiger Nahrungsmittel war bis zur letzten Blutentnahme nicht erlaubt. Ferner sollten die Patienten körperlich inaktiv sein. Bei einem Teil der jungen Testpersonen wurden die Blutentnahmen bis zur Stunde 8 fortgeführt. Die Zeit in der die Aufnahme kalorienhaltiger Nahrungsmittel nicht gestattet wurde, war in diesem Fällen entsprechend verlängert.

3.2 Geräte und Methoden für die Bestimmung der Serumparameter

Die Bestimmung der Serumparameter wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführt. Hierfür wurden verschiedene Geräte und Methoden verwendet (siehe **Tab. 2**)

3.3 Angaben zu den verwendeten Testgetränken

3.3.1 Testgetränk OGT

Zur Bestimmung der oralen Glukosetoleranz wurde der ACCU-CHEK DEXTRO O.G.-T Firma Roche (Mannheim, Deutschland) verwendet. Dieser orale Glukosetoleranztest (OGT) wird angewendet zur Diagnose oder zum Ausschluss eines Diabetes mellitus und/oder einer gestörten Glukosetoleranz beim Nachweis einer abnormen Nüchternglukose. Eine Flasche ACCU-CHEK DEXTRO O.G.-T mit 300 ml Saft enthält ein Mono-/Oligosaccharid-Gemisch, das nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75 g wasserfreier Glukose (6,2 BE) entspricht. Der physiologische Kalorienwert beträgt 1.256 kJ bzw. 300 kcal. Sonstige Bestandteile sind Johannisbeermuttersaft, Kaliumsorbat und gereinigtes Wasser. ACCU-CHEK (R) DEXTRO (R) enthält 0,01-0,06 Vol.-% Alkohol, da der aus Geschmacksgründen zugesetzte Johannisbeermuttersaft Spuren von Alkohol enthält. Die Zusammensetzung entspricht den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft zur Messung der Glukosetoleranz. Bei Erwachsenen wird gewichtsunabhängig der Inhalt einer Flasche (75 g wasserfreie Glukose) zur Diagnostik eingesetzt. Ein Diabetes mellitus wird diagnostiziert, wenn der 2-Stunden-Wert der venösen Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl beträgt. Eine gestörte Glukosetoleranz liegt vor, wenn die venöse Plasmaglukose 2 Stunden nach Einnahme zwischen 140 mg/dl und 200 mg/dl beträgt..

3.3.2 Testgetränk OTT

Um die Triglyzeridtoleranz zu bestimmen, erfolgte eine standardisierte metabolische Belastung mit Triglyzeriden. Hierfür wurde nach Literaturrecherchen (s. Einleitung) eine Menge von 75g Fett festgelegt. Als Testgetränk wurde frische Schlagsahne aus dem Supermarkt vom Hersteller Landliebe® verwendet. Die für die Schlagsahne geltenden durchschnittlichen Nährwerte sind **Tab. 3** zu entnehmen.

Der Fettgehalt kann laut Herstellerangaben bei diesem Produkt zwischen 31,9 g und 32,5 g pro 100 g schwanken. Die angegebenen Kohlenhydrate von 3,1 g pro 100 g bestehen vornehmlich aus der in Milch vorkommenden Laktose. Der Schlagsahne werden keine

weiteren Rohstoffe zugesetzt, die auf den Kohlenhydratgehalt Einfluss nehmen. Das Fettsäurespektrum der Milch ist abhängig von der Art der Fütterung der Kuh und laut Hersteller durch jahreszeitliche Gegebenheiten unterschiedlich. Die Eiweißzusammensetzung der Schlagsahne ist von der Laktationsperiode der Kuh abhängig und schwankt somit ebenfalls geringfügig. Die Landliebe Schlagsahne enthält als weitere Zutat den Stabilisator Carrageen, um ein Aufrahmen der Schlagsahne zu vermeiden. Durch den geringen Anteil an Kohlehydraten und Eiweißen sind nur minimale stoffwechselbedingte Wechselwirkungen beim Einsatz als oralem Triglyzeridtoleranztests zu erwarten. Beim Einsatz der Schlagsahne als Triglyzeridtestgetränk wird analog zum OGT keine gewichtsadaptierte Gabe durchgeführt, sondern bei allen Patienten eine identische Menge verabreicht. Als zu verabreichende Menge wurden 250 ml festgelegt, bei der eine ausreichende Fettbelastung vorliegen sollte (ca. 75 g). Dies führte in bisherigen Untersuchungen zu signifikanten Anstiegen von Plasmatriglyzeriden (siehe Einleitung). Die zugeführte Energiemenge liegt bei 1276 kJ bzw. 310 kcal.

3.4 Methoden der Hauptstudie

3.4.1 Studiendesign

Die „Homburg Cream and Sugar Study“ (HCS) ist eine monozentrische, prospektive klinische Beobachtungsstudie, die in der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes genehmigt (AZ 170/07). Die Studiennummer bei clinicaltrials.gov lautet NCT00628524.

Die Patientenrekrutierung, die Datenerhebung und in die im Folgenden beschriebenen metabolischen Tests wurden zusammen mit Frau cand. med. Anja Filmer und Frau cand. med. Stephanie Groenewold durchgeführt. Während die vorliegende Promotionsarbeit sich vor allem mit den Aspekten der Etablierung des metabolischen Testprotokolls in jungen, gesunden Probanden, älteren Probanden ohne bekannte KHK sowie Patienten mit koronarer Herzerkrankung befasst, behandelt die Promotionsarbeit von Frau Groenewold die Assoziation des Triglyzeridstoffwechsels mit den kardiovaskulären Risikofaktoren und den metabolischen Komorbiditäten in der HCS-Studie. Die Arbeit von Frau Filmer beinhaltet die Analysen zum Zusammenhang des Triglyzeridstoffwechsels mit kardiovaskulären Ereignissen bei den Patienten der Homburg Cream & Sugar Studie.

Die Patientenrekrutierung basierte auf den Ergebnissen der Herzkatheteruntersuchungen des Herzkatheterlabors der Inneren Medizin III am Universitätsklinikum des Saarlandes. Um geeignete Probanden für die Studie zu rekrutieren, wurden im Zeitraum vom Februar 2008 bis zum Juli 2009 insgesamt 3.125 Herzkatheterbefunde gescreent. Als potentielle Probanden kamen Patienten in Betracht, bei denen hierbei eine KHK vorlag. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden weiter unten erläutert. Diese Patienten wurden in Hinblick auf die Studienteilnahme aufgeklärt. Der wissenschaftliche Hintergrund wurde allgemeinverständlich erläutert und die potentiellen Probanden über den Ablauf am Testtag sowie die Durchführung einer telefonischen Nachbefragung aufgeklärt. Mögliche Komplikationen wurden mitgeteilt und bei Vorliegen von Kontraindikationen die Teilnahme ausgeschlossen. Bei Zustimmung des Patienten zur Teilnahme wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Den Studienteilnehmern wurde eine Kopie der Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung ausgehändigt, welche von seitens der Forschungsgruppe gegengezeichnet worden war. Die gewonnenen Daten unterliegen dem Datenschutz und wurden zu allen Zeitpunkten streng vertraulich behandelt. Wie es die Vorschriften für klinische Studien bestimmen, werden die Daten mindestens 10 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung aufbewahrt. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht.

3.4.2 Studienkohorte

In die „Homburg Cream and Sugar Study“ wurden 514 Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten eingeschlossen. Die Patientenrekrutierung erfolgte ausschließlich an der Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin) an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg. Unter den Probanden waren 426 Männer und 89 Frauen in einem Alter zwischen 36 und 87 Jahren.

3.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Männer und Frauen mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung
- Lebensalter mindestens 18 Jahre
- Geschäftsfähigkeit
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Ausschluss einer KHK in der Herzkatheteruntersuchung
- Alle Formen eines akuten Koronarsyndroms (z.B. Myokardinfarkt)
- Kreislaufwirksame Rhythmusstörungen
- Vorliegen hochgradiger Klappenvitien
- Schwere Erkrankungen mit akuter Beeinträchtigung des Patienten (z.B. Sepsis, kardiale Dekompensation, kürzliche Operationen)
- Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Transaminasen > 2.5-faches der Norm, Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault-Formel < 30ml/min)
- Unverträglichkeit für Lipidbelastungen: akute und chronische Pankreatitis, symptomatische Cholezystolithiasis, intestinale Malabsorption
- Unverträglichkeit für Milch und Milchprodukte (Laktoseintoleranz)
- Schluckstörungen jedweder Art mit Gefahr der Aspiration
- Patienten mit prognoserelevanten malignen Erkrankungen
- Patienten, die nicht in der Lage waren, schriftlich in die Studie einzuwilligen
- Patienten mit psychischen Erkrankungen und Drogenkonsum

3.4.4 Art der Datenerhebung

Zur Datenerhebung der HCS-Hauptstudie wurde ein Formular in Microsoft Excel konzipiert und zur Erhebung aller Daten verwendet. Die Speicherung der Daten erfolgte auf elektronischen Datenträgern. Während der metabolischen Tests wurde hiermit bei allen Probanden eine definierte Anamnese dokumentiert. Die vorliegende Krankenakte des Probanden wurde zur Anamneseerhebung mitverwendet, bei Unklarheiten wurde der Hausarzt oder Kardiologe telefonisch kontaktiert. Zur Datenerhebung gehörten als Basis allgemeine Daten wie Name, Vorname, Alter, Geschlecht, Name des Hausarztes und des Kardiologen sowie die aktuelle Kontaktadresse und die Telefonnummer zur späteren Kontaktaufnahme. Zusätzlich wurde das Datum des Tests notiert, hieraus errechneten sich im verwendeten Formular automatisch das Alter und die Daten für die geplanten Nachbefragungen. Jedem Patienten wurde eine fortlaufende Patientennummer zugeordnet und die Befundnummer der Koronarangiographie vermerkt. Des Weiteren wurden Körpergröße und Gewicht gemessen sowie Blutdruck, Pulsfrequenz und die Waist-to-hip-Ratio durch Messung von Taillen- und Hüftumfang bestimmt. Ergänzend wurden Fragen zum Lebens- und Ernährungsstil gestellt (Häufigkeit von Alkoholkonsum, Anzahl der Tage mit Verzehr von frischen Obst oder Gemüse) sowie einer Gewichtsveränderung im letzten Jahr. Es wurde zudem nach einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre

Erkrankungen gefragt (Verwandter 1. Grades mit Myokardinfarkt oder Herztod vor dem 55. Lebensjahr (Männer) bzw. 60. Lebensjahr (Frauen)). Folgende Informationen wurden aus dem aktuellen Herzkatheterbefund in die Studiendokumentation übernommen: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (und ob postextrasystolisch gemessen), der Grad der KHK und gegebenenfalls die Art der Intervention (alleinige Ballondilatation oder zusätzliche Stenteinlage). Sollten bei Patienten ein oder mehrere Stents implantiert worden sein, so wurde die Art des verwendeten Stents dokumentiert (Bare Metal Stent oder Drug-eluting Stent). Erfasst wurde zudem ein vorausgegangener Myokardinfarkt (sowie wenn mgl. Monat und Jahr seines Auftretens, bei mehreren Myokardinfarkten wurde der letzte berücksichtigt), eine früher durchgeführte Koronarintervention bzw. Bypass-OP, ein früherer cerebraler Insult (einschließlich transitorisch-ischämischer Attacken) sowie das Vorliegen einer pAVK. Zur Komplettierung der Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde zudem nach dem Vorliegen eines Nikotinabusus (aufgetrennt in Aktiver Raucher, Ex-Raucher d.h. mehr als ein Jahr abstinent, Nieraucher), Diabetes mellitus (inkl. Therapieart: diätetisch, oral-medikamentös, Insulintherapie), arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie gefragt bzw. diese aus der Krankenakte übernommen. Mögliche Nebenwirkungen des Tests wie Übelkeit und Diarrhöe konnten ebenso im Anamnesebogen dokumentiert werden. Hierfür war ein entsprechendes Freitextfeld vorgesehen.

3.4.5 Werteermittlung

Der Blutdruck wurde vor der ersten Blutentnahme mittels der Riva-Rocci-Methode beim sitzenden Probanden bestimmt und die Pulsfrequenz durch 15-sekündiges Ertasten an der Arteria radialis ausgezählt und auf die Minute hochgerechnet. Im Verlauf des Tests wurde die Waist-to-hip-Ratio bestimmt. Dafür wurde am stehenden, entkleideten Patienten mittels Maßband der Bauchumfang in Höhe des Bauchnabels sowie der Hüftumfang auf Höhe der Trochanter majores bestimmt. Die Waist-to-hip-Ratio ergibt sich hierbei aus dem Quotienten von Taillenumfang in cm und Hüftumfang in cm: $WTH = \text{Taillenumfang} / \text{Hüftumfang}$. Das Körpergewicht wurde mit Hilfe einer geeichten, digitalen Stationswaage bestimmt und die Körpergröße anamnestisch oder mittels Maßband ermittelt. Aus diesen Daten wurde der Body Mass Index bestimmt, welcher sich folgendermaßen errechnet: $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (cm)}^2$. Mit Hilfe der vorliegenden stationären Aufnahmeuntersuchungen wurde ein aktuelles Elektrokardiogramm des Patienten hinsichtlich des Vorliegens einer absoluten Arrhythmie im Sinne eines Vorhofflimmerns überprüft und dies dokumentiert.

Das Testprotokoll wurde an 514 Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener KHK angewandt. Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurde ein OTT, bei Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus wurde ein sequentieller Test durchgeführt. Durch dieses Vorgehen war sichergestellt, dass bei jedem Patienten sowohl die Triglyzeridtoleranz als auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus bzw. einer gestörten Glukosetoleranz erfasst wurde. Alle Daten, die zur Diagnosestellung eines Metabolischen Syndroms erforderlich sind, wurden bei jedem Probanden bestimmt.

Ein metabolisches Syndrom lag vor, wenn 3 der folgenden Kriterien zutrafen: 1. Erhöhter Taillenumfang (Männer $\geq 102\text{cm}$, Frauen $\geq 88\text{cm}$); 2. erhöhte Nüchtertriglyzeride ($\geq 150\text{mg/dl}$); 3. erniedrigtes HDL-Cholesterin (Männer $< 40\text{mg/dl}$, Frauen $< 50\text{mg/dl}$); 3. erhöhte Nüchternglukose ($\geq 100\text{mg/dl}$ oder antidiabetische Therapie); arterielle Hypertonie ($\geq 130\text{mmHg}$ systolisch oder $\geq 85\text{mmHg}$ diastolisch bzw. unter Behandlung) (Alberti et al., 2009). Die bestimmten Parameter sind im Folgenden zusammengefasst:

Anamneseparameter: kardiovaskuläre Risikofaktoren (inkl. Art und Dauer der antidiabetischen Therapie), kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse, kardiovaskuläre Medikation (inkl. Unterscheidung kardioselektive / nicht-kardioselektive Betablocker, Thiazid- und Nicht-Thiazid-Diuretika, Dauer der Statineinnahme, Einnahme v. Hormonpräparaten), Ernährung, Alkoholkonsum, Gewichtsveränderung im letzten Jahr und regelmäßige Einnahme mit pflanzlichen Sterolen angereicherter Nahrungsergänzungsmittel.

Körperliche Untersuchung (jeweils Mess-Daten, nicht Patienten-Angaben): Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck nach Riva-Rocci und Puls im Sitzen.

EKG-Analyse hinsichtlich eines möglichen Vorhofflimmerns.

Herzkatheterparameter: Ejektionsfraktion, Schweregrad der koronaren Herzerkrankung, Koronarintervention (inkl. Art der Intervention).

Der KHK-Schweregrad wurde durch die Untersucher bei der Koronarangiographie erfasst. Er entspricht folgender Einteilung:

Schweregrad KHK:

Grad 0: KHK ohne mindestens eine 50%ige Stenose und ohne Z.n. Koronarintervention

Grad 1: koronare Ein-Gefäß-Erkrankung

Grad 2: koronare Zwei-Gefäß-Erkrankung

Grad 3: koronare Drei-Gefäß-Erkrankung

Grad 4: KHK mit Hauptstambeteiligung

Basislabor: Nüchtern-Glukose, Insulin, Nüchtern-Triglyzeride, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Kreatinin, GOT, GPT, CRP, Hb, TSH, Herzenzyme, Blutbild, Gerinnung.

3.4.6 Dokumentation der kardiovaskulären Endpunkte

Primärer Endpunkt: In Anlehnung an die EPCAD-, ONTARGET/TRANSCEND- und RECORD- Studien besteht der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen eines akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI) und ungeplanter, symptomgetriebener Koronarrevaskularisation (PTCA, Stentimplantation oder aortokoronare Bypass-Operation).

3.4.7 Fallzahlberechnung der HCS-Hauptstudie

Die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei KHK-Patienten konnte mit Hilfe der am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführten EPCAD-Studie abgeschätzt werden.

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt aus Koronarrevaskularisation, Myokardinfarkt und Hospitalisation oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache wurde dort bei ~20% der Patienten beobachtet, d.h. bei den 500 EPCAD Patienten traten nach 1 Jahr etwa 100 Ereignisse auf. Für unser Patientenkollektiv liegt uns mit der EPCAD Studie die bestmögliche Grundlage zur Verfügung, da hier eine ähnliche Patientenpopulation in unserer Klinik charakterisiert wurde. Das erste Ziel der geplanten Untersuchung ist die Entwicklung und Charakterisierung eines oralen Triglyzeridtoleranz-Tests. Hierbei handelt es sich um einen völlig neuartigen Ansatz, ein solcher Test existiert bislang nicht. Für die Charakterisierung des Tests und den Bezug auf die Patientencharakteristika wäre eine geringe Fallzahl ausreichend. Das zweite Ziel der Untersuchung ist aber die Beobachtung in Form einer Kohortenstudie zur Überprüfung eines möglichen Vorhersagewertes des Testes für kardiovaskuläre Ereignisse. Da für die Sekundärprävention hierzu keine Daten vorliegen, extrapoliert wird die in der Women's Health Study ermittelten Risiken in den verschiedenen Tertilen der nicht nüchtern gemessenen TG als Schätzwerte. In der Women's Health Study (Primär-Prävention, d.h. geringe Ereignishäufigkeit) zeigten die Teilnehmer mit TG-Bestimmung 4 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme im obersten Tertil im Vergleich zum untersten Tertil (relatives Risiko = 1) ein ca. 4x höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Bezogen auf 500 Patienten nach EPCAD-Daten ergäbe sich eine Ereignishäufigkeit von 11% für Patienten im obersten vs. 2,8% im untersten TG-Tertil. Um eine statistische Power von 90% mit einem Fehler kleiner 5% zu erreichen, müssen mit den zugrundeliegenden Ereignishäufigkeiten mindestens 500

Patienten untersucht werden (Berechnung mit Hilfe von <http://www.quantitativeskills.com/sisa/>). Neben Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen sind auch multivariate logistische Regressionsanalysen geplant. Hierbei wird der Einfluss von Begleitfaktoren auf das TG-assoziierte Risiko überprüft. Es erfolgt eine Adjustierung für Alter, Geschlecht, traditionelle Risikofaktoren, Medikation, klinische und metabolische Messwert. Das Design der Studie ermöglicht prinzipiell, die Kohorte länger als 12 Monate zu beobachten und weitere Nachbefragungen durchzuführen. Daher handelt es sich mit der geplanten Zahl von 500 um eine konservative Planung, d.h. die Fallzahl ist wahrscheinlich ausreichend für eine gute statistische Aussage. Die statistischen Auswertungen erfolgen in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) der Universität des Saarlandes.

3.4.8 Statistische Analysen für diese Promotionsarbeit

Die Triglyzeridkinetik der Gruppe junger gesunder Probanden wurde mit der Kontrollgruppe ohne KHK und mit der Gruppe der Doppeltester verglichen. Die Vergleiche zwischen den Gruppen (markiert durch #-Kreuze) und der Vergleich innerhalb einer Gruppe mit dem Nüchternwert (markiert durch *) wurde mittels einfaktorieller ANOVA durchgeführt.

Es wurden Baselinevariablen für die verschiedenen Gruppen erstellt. Die Mittelwertvergleich numerisch skaliert Variablen zwischen zwei Gruppen erfolgte durch Verwendung von Mann-Whitney-Tests. Die Vergleiche der Verteilung ordinal skaliert Variablen zwischen zwei Gruppen erfolgten durch Chi2-Tests. Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p > 0,05$ festgelegt. Die statistische Analyse erfolgte mit Microsoft Excel in der aktuellsten Version sowie mit GraphPad Prism 5.0 und SPSS 19.0.

4. Ergebnisse

4.1 Oraler Triglyzeridtoleranztest bei jungen Gesunden

Das erste Teilprojekt der vorliegenden Arbeit betraf die Fragestellung, wie sich bei jungen, gesunden Probanden die Triglyzeridkinetik nach Trinken eines fetthaltigen Testgetränks (siehe Material und Methoden) verhält. Bei der Untersuchung an 25 gesunden freiwilligen Probanden bestimmten wir die Veränderungen metabolischer Parameter über einen Zeitraum von 5 Stunden nach Einnahme des Testgetränkes. Zur Abschätzung des weiteren Verlaufs wurde bei 6 dieser Personen der Beobachtungszeitraum auf 8 Stunden verlängert.

Die an 25 jungen, gesunden Probanden gewonnenen Daten sind in Abb. 4.1 dargestellt und die klinischen Basischarakteristika finden sich in **Tab. 4.**

Über den gesamten Zeitraum erfolgte stündlich die Bestimmung des Lipidprofils (HDL, LDL, Gesamtcholesterin, Triglyzeride), der Glukose sowie des Insulins. Wie nach der Einnahme des fettreichen Testgetränkes zu erwarten ist, war ein glockenförmiger Anstieg der Serumtriglyzeride messbar. Dieser war über den Beobachtungszeitraum von fünf Stunden bei allen postprandialen Messungen signifikant gegenüber den Nüchternwerten erhöht. Das Maximum der Triglyzeridkonzentration wurde nach vier Stunden erreicht und betrug ungefähr das 1,9-fache des Nüchternwertes (Triglyzeride 0h-Wert: $96,6 \pm 14,2$ mg/dl, Triglyzeride 4-h-Wert $169,2 \pm 27,9$ mg/dl.)

Bei der verlängerten Messung bei acht Testpersonen, bei denen das Protokoll auf 8 Stunden ausgeweitet wurde, zeigte sich, dass spätestens nach fünf bis sechs Stunden das Niveau der Nüchternwerte wieder erreicht wurde. Einzeln betrachtet lag bei keinem der Probanden ein weiterer Anstieg der Triglyzeride von Stunde fünf auf Stunde sechs vor. Es erschien daher angemessen, die Messung der Triglyzeridtoleranz auf die ersten fünf Stunden nach Einnahme des Testgetränkes zu beschränken, da hiermit der postprandiale Anstieg der Serumtriglyzeride adäquat gemessen werden und das Maximum bei allen Probanden im Beobachtungszeitraum lag.

Eine Stunde nach Einnahme des Testgetränkes stieg die Insulinkonzentration kurzzeitig minimal aber signifikant an und erreichte hier ihr Maximum. In der folgenden Beobachtungszeit fiel die Konzentration direkt wieder ab und erreicht keine signifikanten Erhöhungen mehr gegenüber der Nüchternmessung. Die Insulinausschüttung ist durch

den geringen Kohlenhydratgehalt des Testgetränkes (Milchzucker) zu erklären. Ebenfalls stimulierend auf die Insulinsekretion könnte sich der Proteingehalt des Testgetränkes auswirken (2,5g/100g). Aufgrund der physiologisch schnelleren Resorption von Kohlenhydraten als der von Fetten geht der maximale Plasmaspiegel des Insulins dem der Triglyzeride voraus.

Wie es nach zwölf Stunden Nüchternheit und der darauf folgenden Einnahme einer kohlenhydratarmen Mahlzeit bei Stoffwechselgesunden zu erwarten ist, unterliegen die Glukosekonzentrationen über den gesamten Zeitraum von fünf bzw. acht Stunden nur einer geringen Schwankungsbreite. Nach einer Stunde sank als Folge der Insulinwirkung die Blutglukosekonzentration gering ab.

Ein wichtiges Ergebnis des Tests ist, dass der Fettbelastungstest während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine Änderung der HDL-, LDL- oder Gesamtcholesterinwerte bewirkte, d.h. dass sich selektiv die Triglyzeridtoleranz unabhängig von einem Effekt auf die Cholesterine bestimmen ließ.

Aus diesen Daten lässt sich zusammenfassen, dass der in dieser Arbeit untersuchte orale Triglyzeridtoleranztest, bestehend aus 250ml Schlagsahne, bei den 25 jungen, gesunden Probanden innerhalb eines Beobachtungszeitraumes zu den Zeitpunkten 2,3,4 und 5 Stunden zu signifikanten Anstiegen der Triglyzeridkonzentration im Sinne einer glockenförmigen Triglyzeridkinetik führte. Das Maximum wurde zur Stunde vier erreicht und lag damit im Beobachtungszeitraum. Die Insulinkonzentration erhöhte sich gering, aber signifikant für eine Stunde nach Einnahme des Testgetränkes. Der OTT führte nicht zu relevanten Veränderungen bei Glukose und Cholesterin.

4.2 Oraler Glukosetoleranztest bei jungen Gesunden

Der nächste Teil der Arbeit bestand aus der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests bei jungen, gesunden Probanden.

Zur Etablierung eines kombinierten metabolischen Provokationstests mit gleichzeitiger Bestimmung der Glukose- und Triglyzeridtoleranz ist die Betrachtung der einzelnen Tests separat unerlässlich, um festzustellen, ob die simultane Gabe mehrerer metabolischer Belastungstests zu anderen Ergebnissen führt als die Einzelgabe an mehreren Tagen. Hierdurch wird ein Vergleich zwischen OGT und Kombinationstest möglich. Des Weiteren sollte untersucht werden, in welcher Form der OGT neben dem Einfluss auf die Glukosekonzentration die Insulinkinetik und das Lipidprofil beeinflusst.

Die an insgesamt 25 jungen, gesunden Probanden gewonnenen Daten sind in **Abb. 4.2** dargestellt. Die klinischen Basischarakteristika der entsprechenden Probanden finden sich in **Tab. 4**.

Die Konzentration der Serumglukose stieg nach Gabe des OGT signifikant an. Das Maximum wurde eine Stunde nach Einnahme des Testgetränkes erreicht (Glukose: 0h-Wert 85 ± 4 mg/dl, 1h-Wert 96 ± 5 mg/dl). Im Anschluss daran fiel die Glukosekonzentration wieder ab und unterschritt nach drei Stunden den Nüchternwert (nicht signifikant).

Bezüglich der Seruminsulinkonzentration fand sich erwartungsgemäß nach einer Stunde nach Einnahme des OGT ein signifikanter Anstieg – dies entspricht gleichzeitig dem Maximum. Im Anschluss sank die Insulinkonzentration stetig ab und erreichte nach drei bis vier Stunden ihr Ausgangsniveau (Insulin: 0h-Wert $6,0 \pm 1,3$ μ lU/ml, 1h-Wert $37,0 \pm 3,9$ μ lU/ml).

Die Triglyzeridkonzentration fiel nach Einnahme des OGT leicht ab und erreichte nach drei Stunden ihr Minimum – danach war wieder ein Anstieg auf den Ausgangswert zu verzeichnen (Triglyzeride 0h-Wert: 95 ± 9 mg/dl, 3-h-Wert 73 ± 8 mg/dl). Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin blieben über den Beobachtungszeitraum durch den Glukosetoleranztest unbeeinflusst.

Aus diesen Daten wird deutlich, dass in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden ein OGT zu einem signifikanten Anstieg der Insulinausschüttung führt, welcher die Blutglukosekonzentration trotz Glukosebelastung nahezu konstant hält. Dies entspricht der physiologischen Vorstellung des Metabolismus bei Stoffwechselgesunden.

4.3 Simultaner, oraler Glukose- und Triglyzeridtoleranztest bei jungen Gesunden

Nach Durchführung des OTT und des OGT alleine erfolgte nun zunächst die kombinierte Gabe der Testgetränke. Eine gegenseitige Beeinflussung der Testgetränke war aus der einzigen vergleichbaren Studie nicht zu erwarten (Ceriello et al., 2002). Es wurde die Frage überprüft, ob im simultanen Testprotokoll die Ergebnisse den der Einzeltests entsprechen und somit OGT und OTT jeweils ihre Gültigkeit zur Messung der Triglyzerid- und Glukosetoleranz behalten.

Die an insgesamt 25 jungen, gesunden Probanden gewonnenen Daten sind in **Abb. 4.3** dargestellt. Die klinischen Basischarakteristika der Probanden finden sich in **Tab. 4**.

Hinsichtlich der Nüchternparameter war die durchschnittliche Glukosekonzentration vor Einnahme der Testgetränke nahezu identisch (**Abb. 4.1-4.3**). Bei den Triglyzeridkonzentrationen fand sich vor Beginn ebenfalls kein relevanter Unterschied. Die Nüchterninsulinkonzentrationen unterschieden sich vor der Durchführung des simultanen Tests im Vergleich zum OGT alleine nicht signifikant.

Erwartungsgemäß stieg die Glukosekonzentration nach Einnahme beider Getränke an und befand sich nach einer Stunde auf dem Maximalwert. Vergleichbar zum OGT alleine führte die simultane Gabe von OTT und OGT zu einem erkennbaren Anstieg der Glukosekonzentration im Blut, erreichte jedoch hier nicht das Signifikanzniveau (Simultantest Glukose 0h-Wert 85 ± 2 mg/dl; 1h-Wert 96 ± 4 mg/dl). Bei allen weiteren Messungen ab Stunde 2 war die Blutglukosekonzentration wieder im Bereich der Nüchternwerte. Die Insulinkonzentration erreichte durch die zusätzliche Gabe von 75 g Glukose deutlich höhere Werte als beim OTT alleine. Das Maximum der Insulinkonzentration wird nach einer Stunde gemessen. Auch zu Stunde drei und vier finden sich signifikant erhöhte Werte. Ab Stunde fünf werden die Nüchternwerte unterschritten (Insulin 0h-Wert 6 ± 1 µg/dl, 1h-Wert 34 ± 2 µg/dl).

Diese Ergebnisse zeigen, dass der OGT und die kombinierte Gabe von OGT und OTT eine vergleichbare Antwort der Glukose- und Insulinkonzentrationen bei den jungen, gesunden Probanden bewirkte.

Beim simultanen Test fand sich im Gegensatz zum OTT das Maximum der Triglyzeride bereits nach zwei Stunden. Im Anschluss daran fielen die Werte stetig und unterschritten die Nüchternwerte ab Stunde 6. Beim Vergleich der beiden Testreihen (OTT und simultaner Test OTT+OGT) fanden sich somit deutliche Unterschiede in der Triglyzeridkinetik. In den ersten beiden Stunden erschien der Anstieg der Triglyzeride noch identisch. Das Maximum der Triglyzeride war bei der simultanen Gabe nach zwei Stunden jedoch schon erreicht, während beim alleinigen OTT die Triglyzeride erst nach drei Stunden ihr Maximum erreichen. Beim simultanen Test lag das Maximum deutlich unter dem Maximum des Einzeltests (149 mg/dl vs. 169 mg/dl). Auch der maximale relative Anstieg war beim simultanen Test mit 48 % im Vergleich zu 89 % bei der alleinigen Gabe des OTT deutlich niedriger. Die Fläche unter der Kurve im Bereich von 0 bis 5 Stunden war beim OTT deutlich größer als beim Simultantest. Die zusätzliche Glukosegabe führte wie man in der Abbildung 4.3 sieht zu einer deutlichen Abflachung der Triglyzeridkurve.

Zusammenfassend zeigte sich, dass bei der simultanen Gabe von OTT und OGT der postprandiale Verlauf der Triglyzeride deutlich verändert ist. Wenn man die Kurven übereinander legt, wird klar, dass beim kombinierten Testprotokoll der Gipfel der Triglyzeridkurve verloren geht. Die Gabe der Glukose mit dem OTT zusammen supprimiert den Anstieg der Triglyzeride deutlich, d.h. die Triglyzeridtoleranz kann nicht mehr korrekt bestimmt werden. Es werden verminderte Triglyzeridwerte gemessen, die nicht den Ergebnissen aus der OTT-Versuchsreihe entsprechen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es erforderlich, das Testprotokoll so zu verändern, dass die Triglyzeridkinetik nicht durch die Glukosegabe beeinflusst wird. Daher wurde in den folgenden Versuchsreihen die Glukosegabe zeitlich nach hinten versetzt werden, um den signifikanten Einfluss der Glukose auf den postprandialen Triglyzeridanstieg zu verhindern.

4.4 Sequentieller, oraler Glukose- und Triglyzeridtoleranztest bei jungen Gesunden

Ein Hauptziel der Studie ist es, einen kombinierten OTT und OGT zu entwickeln und zu validieren, mit dem in einem zeitlich adäquaten Rahmen eine korrekte Messung von Glukose- und Triglyzeridtoleranz erfolgen kann. Dazu ist ein Protokoll erforderlich, bei dem die Ergebnisse des kombinierten Tests dem der Einzeltests entsprechen. Nach den Erkenntnissen der vorangegangenen Versuchsreihe verändert die gleichzeitige Gabe von OGT und OTT die Triglyzeridkinetik signifikant. Daher wurde eine weitere Messreihe durchgeführt, in der die Glukosegabe zwei Stunden nach Gabe des OTT erfolgte. Die Hypothese war, dass der OGT seinen Einfluss auf den Triglyzeridanstieg nach dem OTT verliert, wenn er zeitlich ausreichend versetzt erfolgt. Dieses Testprotokoll mit zeitlich versetzter Gabe der beiden metabolischen Belastungstests wird fortan als „Sequentieller Test“ bzw. „OTT→OGT“ bezeichnet.

Die an insgesamt 25 gesunden Probanden gewonnenen Daten sind in **Abb. 4.4** dargestellt, die klinischen Basischarakteristika der entsprechenden Probanden finden sich in **Tab. 4**. Es erfolgten wie in Kap. 3.1 beschrieben der erste metabolische Test in Form eines OTT mit 75g Fett und die entsprechenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Glukose, Insulin, Triglyzeriden, LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin während eines Beobachtungszeitraums von fünf Stunden. Der OGT wurde im zeitlichen Abstand von zwei Stunden verabreicht. Hierdurch sollte überprüft werden, ob die Triglyzeridkinetik bei der um zwei Stunden versetzten Gabe des OGT wieder valide gemessen werden kann.

Um den Vergleich des sequentiellen Tests mit den vorherigen Testreihen durchzuführen, war zunächst die Betrachtung der Nüchternparameter von Bedeutung. Die durchschnittlichen Glukose- und Insulinkonzentrationen zum Zeitpunkt vor Einnahme des Fettbelastungstests waren vergleichbar mit den bisherigen Testreihen. Auch bei den Triglyzeriden fand sich vor Beginn der Beobachtung kein signifikanter Unterschied. Nach Gabe des OTT und zeitversetzter Gabe des OGT fanden sich signifikante Anstiege der Serumtriglyzeride im Zeitraum zwischen zwei und vier Stunden nach Einnahme des Testgetränks. Das Maximum fand sich wie beim OTT wieder nach drei Stunden (Triglyzeride 0h-Wert 98 mg/dl, 3-Stunden-Wert 159 mg/dl). Der postprandiale Triglyzeridanstieg hatte beim sequentiellen Test einen mit dem OTT vergleichbaren Verlauf, sowohl was den zeitlichen Verlauf des Anstiegs als auch die Amplitude des Anstiegs angeht. Erwartungsgemäß gab es nach Einnahme des OTT aufgrund des niedrigen Kohlenhydratanteils keine signifikante Änderung der Serumglukose. Eine Stunde nach Gabe des OGT fand sich wie bei der alleinigen Gabe des OGT (**Abb. 4.2**) ein signifikanter Anstieg der Glukosekonzentration. Zwei Stunden nach Einnahme des OGT sank die Glukosekonzentration wieder ab. Die Insulinkonzentration blieb bis zur Einnahme des OGT ohne signifikante Veränderung. Nach Einnahme des OGT war ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen, der in seiner Höhe der alleinigen OGT-Gabe entsprach. Wie auch beim kombinierten OTT und OGT alleine sowie OTT+OGT wurden beim OTT→OGT Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin während des Beobachtungszeitraums nicht signifikant beeinflusst.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der sequentielle Test (d.h. die Gabe des OGT zeitversetzt nach dem OTT) geeignet ist, bei jungen gesunden Probanden die Triglyzeridkinetik darzustellen und in derselben Sitzung die Glukosetoleranz valide zu messen.

Um zu prüfen, ob dieses Protokoll bei Patienten mit KHK in der Homburg Cream & Sugar Studie anwendbar ist, sollte im folgenden Schritt überprüft werden, wie Triglyzerid- und Glukosestoffwechsel bei älteren Personen ohne bekannte KHK im Rahmen des sequentiellen Testprotokolls beeinflusst werden. Dies ist notwendig, um den Einfluss des Alters und den Einfluss des Vorliegens einer vaskulären Erkrankung auf die Testergebnisse voneinander differenzieren zu können.

4.5 Validierung des Testprotokolls bei älteren Kontrollpersonen ohne KHK

Das nächste Teilprojekt sollte die Frage beantworten, ob die Glukose- und Triglyzeridkinetik nach dem sequentiellen Testprotokoll bei älteren Probanden ohne bekannte KHK im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden relevante Unterschiede aufweist. Für dieses Teilprojekt wurden insgesamt 54 ältere Kontrollpatienten in der internistischen Praxis von Dr. Rettig-Ewen (Merzig) und in der Klinik für Innere Medizin III (Universitätsklinikum des Saarlandes) rekrutiert. Das Durchschnittsalter betrug 64 ± 9 Jahre. Als Ausschlusskriterium galt das Vorliegen einer KHK (anamnestische Erfassung).

Die an diesen Probanden gewonnenen Daten sind in **Abb. 4.5** dargestellt, die klinischen Basischarakteristika der entsprechenden Patienten finden sich in **Tab. 5**. Die Patienten wurden im Rahmen der ambulanten hausärztlichen Behandlung oder stationären Versorgung im Krankenhaus rekrutiert. Für die Durchführung des Tests wurde nach Aufklärung und Einschluss in die Studie ein Termin vereinbart.

Da bei keinem der Probanden ein Diabetes mellitus bekannt war, wurde jeweils ein sequenzieller Glukose- und Triglyzeridtoleranztest wie beschrieben durchgeführt (siehe Material und Methoden). Am Testtag erfolgten der metabolische Provokationstest und die entsprechenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Glukose, Insulin, Triglyzeriden, LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin.

Für die Analyse wurden die Patienten nach dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms (vgl. **Kap. 3.4.5**) unterteilt. Hierdurch sollte zusätzlich geprüft werden, wie sich das Metabolische Syndrom auf den postprandialen TG-Stoffwechsel bei älteren Patienten ohne KHK auswirkt. Nach dieser Definition hatten 28 von 54 Patienten ein Metabolisches Syndrom. Wie in **Tab. 5** gezeigt fanden sich zwischen Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom bei den klinischen Charakteristika signifikante Unterschiede der klinischen und laborchemischen Charakteristika. Dies betraf insbesondere die Definitionskriterien des Metabolischen Syndroms (Adipositas, Nü-TG, HDL, Neudiagnose einer Glukosestoffwechselstörung), aber auch andere Variablen wie Z.n. Apoplex oder TIA. Alle 4 Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte waren der Gruppe mit dem Metabolischen Syndrom zugehörig (Chi² p-Wert 0,05).

Bei 9 der 54 untersuchten Probanden fand sich nach der Durchführung des oralen Glukosetoleranztest ein bisher nicht bekannter Diabetes mellitus, denn dieser liegt

definitionsgemäß bei einem Blutzuckerwert von über 200 mg/dl zwei Stunden nach Gabe des OGT vor. Eine gestörte Glukosetoleranz wurde bei 5 der 54 untersuchten Probanden durch den OGT identifiziert. Diese Probanden mit neu entdecktem Diabetes mellitus und neu entdeckter gestörter Glukosetoleranz waren alle der Gruppe mit Metabolischem Syndrom zugehörig. Es bestand kein Unterschied im Blutdruck und in der LDL-Konzentration zwischen den beiden Gruppen.

Die Bestimmung der Triglyzeridkinetik der Kontrollprobanden ohne bekannte KHK (n=54) folgte dem aus den Voruntersuchungen bekannten methodischen Schema. Nach Gabe des Testgetränkes zeigen sich signifikante Anstiege zu den Messzeitpunkten 3,4 und 5 Stunden. Im Vergleich zur Gruppe junger gesunder Menschen finden sich bei der älteren Probandengruppe ohne bekannte koronare Herzerkrankung insgesamt deutlich höhere Triglyzeride im Nüchternzustand (168 ± 107 mg/dl). Das Maximum der TG war bei den älteren Probanden nach 4 Stunden zu finden, bei der Gruppe junger Gesunder war dies eine Stunde früher zu messen. Die älteren Patienten erreichten auch ein im Mittel deutlich höheres postprandiales Triglyzeridmaximum (322 ± 190 mg/dl). Der maximale gemessene absolute Triglyzeridanstieg im Vergleich zum Nüchternwert fiel bei dieser Patientengruppe stärker aus als bei den jungen Testpersonen. Ebenso zeigte sich ein höherer relativer Anstieg bei den älteren als bei den jungen Probanden (siehe **Tab. 4** und **Tab. 5**).

Es erfolgte wie oben beschrieben eine Auftrennung in Patienten, die die Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllen und solche, für die dies nicht zutrifft. So ergaben sich unterschiedliche Triglyzeridverläufe wie in **Abb 4.5** dargestellt. Erwartungsgemäß wiesen Patienten mit Metabolischem Syndrom höhere Nüchterntiglyzeride auf, unter anderem auch deshalb, da erhöhte Nüchterntiglyzeride (>150 mg/dl) zur Definition des Metabolischen Syndroms gehören und jeglicher Wert >150 mg/l zur Allokation in diese Gruppe führt. Ausgehend von unterschiedlichen Nüchtern-TG-Konzentrationen (MS-Gruppe 217 ± 126 md/dl; Kontrolle 115 ± 39.9 mg/dl) fanden sich nach Einnahme des Triglyzeridtoleranztests bei der Gruppe mit Metabolischem Syndrom auch höhere postprandiale TG-Konzentrationen ($p < 0.001$, **Tab. 5**). Wie man in der graphischen Darstellung sieht, waren die Kurven zwischen der Gruppe mit und ohne Metabolisches Syndrom sozusagen parallel verschoben, d.h. hinsichtlich der prozentualen Anstiege gab es in dieser Analyse keine Unterschiede ($p = 0.61$, **Tab. 5**). Diese Befunde sollen mit den Daten der HCS-Hauptstudie (s.u.) verglichen werden, hier wird sich zeigen, ob KHK-Patienten per se eine andere Triglyzeridkinetik als gleichaltrige Patienten ohne (bekannte)

KHK nach einem Fettbelastungstest haben.

Das Maximum der Serumtriglyzeride nach dem OTT lag unabhängig vom Vorliegen eines Metabolischen Syndroms bei beiden Gruppen bei Stunde 4, also später als bei jungen Gesunden. Daher wurde für den OGT im Rahmen des sequentiellen Testprotokolls bei der Hauptstudie der 3-Stunden-Zeitpunkt nach dem OTT beibehalten.

Im nächsten Schritt ist es erforderlich zu prüfen, ob das sequentielle Testprotokoll bei KHK-Patienten valide ist und zu testen, ob postprandiale Triglyzeridkinetik bzw. Insulin- und Glukosestoffwechsel mit dem sequentiellen Testprotokoll die gleichen Messwerte liefern wie die Einzelteste.

4.6 Validierung des sequentiellen Testprotokolls vs. OTT und OGT separat bei KHK-Patienten

Im letzten Schritt vor Durchführung der Hauptstudie der vorliegenden Arbeit wurde die Fragestellung bearbeitet, ob sich – vergleichbar wie in den jungen gesunden Probanden – in Patienten mit stabiler KHK mit Hilfe des sequentiellen Testprotokolls a) die Triglyzeridtoleranz so valide bestimmen lässt wie mit einem oralen Triglyzeridtoleranztest allein und b) die Glukosetoleranz ebenso gut messen lässt wie mit dem oralen Glukosetoleranztest allein. Die Überprüfung dieser Fragestellung ist von zentraler Bedeutung für die Aussagekraft der Hauptstudie, da sich die KHK-Patienten in vielerlei Hinsicht bezüglich der metabolischen Regulation von den jungen gesunden, Kontrollprobanden unterscheiden könnten. Wesentliche Parameter, die solche Unterschiede bedingen könnten, sind das höhere Alter der Patienten, das Vorliegen der Atherosklerose als vaskuläre Grunderkrankung, der Einfluss der individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren (v.a. Hyperlipidämie und Diabetes mellitus) und schließlich eine andere Ernährungsweise und Medikation.

Die an insgesamt 27 (a) bzw. an 10 (b) anderen KHK-Patienten gewonnenen Daten sind in **Abb. 4.6 – Abb. 4.9** dargestellt, die klinischen Basischarakteristika der entsprechenden Patienten finden sich in **Tab. 6**. Bei den Patienten wurde am Tag des Studieneinschlusses eine Kontrollangiographie bei bekannter KHK oder im Rahmen einer klinischen Fragestellung eine invasive Erstdiagnostik mit Diagnosestellung einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Am nächsten Morgen erfolgen wie in Kap. 3.4 erörtert der erste metabolische Provokationstest und die entsprechenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Glukose, Insulin, Triglyzeriden, LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin. Der jeweils noch fehlende metabolische Test wurde am Folgetag oder

einem anderen Tag des stationären Aufenthalts wie in Kap. 3.4 beschrieben durchgeführt. Hierdurch sollte überprüft werden, ob die Triglyzeridkinetik nach Fettmahlzeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung durch die Integration des oralen Glukosetoleranztests nach drei Stunden beeinflusst wird. Es folgte die Analyse der metabolischen Parameter Glukose, Insulin und Triglyzeriden während des Beobachtungszeitraums von fünf Stunden.

Wie in **Abb. 4.6** für 27 KHK-Patienten dargestellt, zeigte sich, ausgehend vom selben Nüchtern-TG-Spiegel (OTT-Gruppe 104 mg/dl, Seq.Test-Gruppe 105 mg/dl) nach Gabe des oralen Triglyzeridtoleranztests im Vergleich zum sequentiellen Test ein sehr ähnlicher Verlauf der Serum-TG-Konzentration in den ersten 5 Stunden nach dem Test (nach 5 Stunden 257 mg/dl in der OTT-Gruppe, 267 mg/dl in der Seq.Test-Gruppe). In beiden Gruppen wurde das TG-Maximum nach 5 Stunden erreicht. Ferner sieht man, dass der OTT alleine an der Glukose- und Insulinkonzentration im Serum keine relevante Änderung bewirkte, dass aber die Zugabe des OGT zum Zeitpunkt 3 Stunden im Rahmen des sequentiellen Protokolls einen deutlichen Anstieg von Insulin und Glukose bewirkte, der eine Beurteilung der individuellen Glukosetoleranz ermöglicht. Bei 8 der 27 Patienten wurde durch den sequentiellen Test eine pathologische Glukosetoleranz entdeckt, bei 7 Patienten sogar ein manifester nicht-insulinpflichtiger Typ II-Diabetes nach den DDG-Leitlinien für den OGT (Kerner, 2004).

Es lässt sich ersehen, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ebenso wie beim Gesunden die Ergebnisse eines oralen Triglyzeridtoleranztestes nicht durch die Eingliederung eines OGT in das Testprotokoll verfälscht werden. Diese Erkenntnis beschränkt sich auf die Gabe des OGT zur Stunde drei innerhalb des sequenziellen Testprotokolls.

Abb. 4.7 zeigt die Kurven für die 16 Patienten mit einem Metabolischem Syndrom, **Abb. 4.8** die Mittelwerte der Messungen in 11 Patienten ohne Metabolisches Syndrom. Die Abbildungen verdeutlichen, dass sowohl bei den metabolisch kränkeren Patienten, als auch bei den Patienten ohne Metabolisches Syndrom die Messung der oralen Triglyzeridtoleranz mittels OTT und sequentielltem Test vergleichbare Werte ergibt, d.h. die Kurven liegen fast deckungsgleich übereinander. Die etwas flachere Kurve der TG-Kinetik nach OTT bei den KHK-Patienten ohne metabolisches Syndrom war in der statistischen Auswertung nicht signifikant niedriger als die Kurve nach dem sequentiellen Test und ist wahrscheinlich Ausdruck der geringen Zahl an Patienten in dieser Gruppe bzw. der intra-individuellen Schwankung der TG-Kinetik an verschiedenen Testtagen. Die Abbildungen

zeigen auch, dass die „Metaboliker“ eine stärker gestörte Glukosetoleranz hatten, da nach Applikation des sequentiellen Tests hier im Vergleich zu den Patienten ohne metabolisches Syndrom höhere Werte für die Glukose- und Insulinkonzentration 2 Stunden nach der OGT-Komponente des sequentiellen Tests gemessen wurden. Zusätzlich stammten sechs der sieben neu diagnostizierten Typ II-Diabetiker aus der Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom. Insgesamt weisen diese Daten auf eine plausible und sensible Messung der Glukosetoleranz mit Hilfe des sequentiellen Protokolls hin.

In der **Abb. 4.9** schließlich findet sich der Vergleich von OGT und sequentiellem Testprotokoll bei 10 (anderen) KHK-Patienten. Wie man der Grafik entnehmen kann, hatte der OGT (Gabe zum 3-Stundenzeitpunkt) keinen Einfluss auf die Serumtriglyzeride. OGT und Seq.Test führten, ausgehend von ähnlichen Nüchternwerten (OGT-Gruppe: Glukose 119 mg/dl, Insulin 12,7 μ U/ml; Seq.Test-Gruppe: Glukose 109 mg/dl, Insulin 10,3 μ U/ml) zu einem gut vergleichbaren Anstieg der Glukose- und Insulinkonzentrationen zum Zeitpunkt 5 Stunden (d.h. für die OGT-Gruppe respektive der 2-Stundenwert nach OGT-Ingestion) (OGT-Gruppe: Glukose 192 mg/dl, Insulin 123 μ U/ml; Seq.Test-Gruppe: Glukose 193 mg/dl, Insulin 105 μ U/ml). Wie die Kurven zeigen, war auch die Anstiegskinetik deckungsgleich. Beide Testprotokolle waren gleich effektiv darin, die Glukosetoleranz zu messen.

Als entscheidendes Ergebnis dieses Teils der vorliegenden Arbeit ist festzuhalten, dass zwischen OTT und sequentiellem Testprotokoll bei einem Kollektiv von fast 30 KHK-Patienten mit verschiedenen metabolischen Begleiterkrankungen kein signifikanter Unterschied der Triglyzeridkonzentration gefunden wurde. Dasselbe gilt für den Vergleich der Glukose- und Insulinkonzentrationen zwischen OGT und dem sequentiell Testprotokoll in einer kleineren Gruppe von Patienten. In Zusammenfassung lassen sich mit dem sequentiellen metabolischen Provokationstest (bzw. Seq.Test) Triglyzerid- und Glukosetoleranz praxistauglich innerhalb von 5 Stunden mit ausreichender Genauigkeit bestimmen.

4.7 Standardisierte Messung der Triglyzerid- und Glukosetoleranz bei 514 KHK-Patienten: Die Homburg Cream & Sugar Studie

Das Hauptprojekt zur Triglyzeridtoleranz ist die „Homburg Cream & Sugar“ (HCS) Studie. Hier erfolgten prospektiv bei 514 Patienten mit angiographisch, dokumentierter, klinisch stabiler KHK, metabolische Belastungstests zur standardisierten Messung der postprandialen Triglyzeridtoleranz. Der schematische Ablauf des Studienprotokolls ist in **Abb. 4.10** dargestellt. Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus war eine Prüfung der Glukosetoleranz nicht notwendig, da diese bekanntermaßen pathologisch ist. Daher erhielten die Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus einen OTT (n=167), Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus einen seq. Test (n=347), der in den zuvor beschriebenen Pilotstudien charakterisiert und validiert wurde. Es sollte in diesem Zusammenhang die Frage beantwortet werden, ob sich die Triglyzeridtoleranz per se bei Probanden mit KHK von anderen Probandengruppen unterscheidet (junge Probanden und ältere Probanden ohne KHK).

Die an 514 KHK-Patienten gewonnenen Daten sind in **Abb. 4.11-12** dargestellt. Die klinischen Basischarakteristika finden sich in **Tab. 7**. Bei den Patienten wurde am Tag des Studieneinschlusses eine Kontrollangiographie bei bekannter KHK oder im Rahmen einer klinischen Fragestellung eine invasive Erstdiagnostik mit Diagnosestellung einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Am nächsten Morgen erfolgten wie in Kap. 3 erörtert der erste metabolische Provokationstest und die entsprechenden Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Glukose, Insulin, Triglyzeriden, LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin.

Wie in **Abb. 4.11** für 514 KHK-Patienten dargestellt, zeigte sich ausgehend von einer Nüchtern-TG-Konzentration von 156 mg/dl nach Gabe des oralen Triglyzeridtoleranztests bzw. sequentiellen Tests im Vergleich zu den Voruntersuchungen mit Probanden ohne KHK eine ähnliche TG-Kinetik (5-Stunden-Wert 270 mg/dl in der KHK-Gruppe, 247 mg/dl; in der älteren Vergleichsgruppe; postprandiales Maximum im Mittel 290mg/dl vs. 322mg/dl). Bemerkenswerterweise wurde das Maximum in der KHK-Gruppe erst zur Stunde fünf erreicht, wohingegen die ältere Vergleichsgruppe ihr Maximum zur Stunde vier aufweist. Analog der Voruntersuchungen bewirkte der alleinige OTT an der Glukose- und Insulinkonzentration im Serum keine relevante Änderung. Bei 221 der 347 Patienten wurde durch den sequentiellen Test eine Glukosestoffwechselstörung entdeckt, davon

waren 127 in der Gruppe mit pathologischer Glukosetoleranz und 94 erfüllten die Kriterien für einen Typ II-Diabetes nach DDG-Leitlinien für den OGT (Kerner, 2004). Dies unterstreicht, wie groß die Dunkelziffer von Glukosestoffwechselstörungen im Kollektiv der KHK-Patienten ist.

Abb. 4.11 zeigt die unterschiedlichen Zeitverläufe der Triglyzeride nach dem metabolischen Test, differenziert nach dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms (MS) und einer pathologischen Glukosetoleranz (IGT). Es wird deutlich, dass Patienten mit KHK und MS höhere TG-Werte als der Durchschnitt der Kollektivs aufweisen. Dies fand sich sowohl bei Nüchternwerten als auch bei den postprandialen Messungen, so dass sich eine zu höheren Werten parallel verschobene Triglyzeridkinetik ergab. Die TG-Kinetik von Probanden ohne MS lag im Gegensatz hierzu unter der durchschnittlichen Kurve des Gesamtkollektives, ausgehend von niedrigeren Nüchtern-TG. Eine Aufteilung nach dem Vorliegen einer pathologischen Glukosetoleranz resultierte in nahezu identischen TG-Kinetikkurven.

Patienten ohne Metabolisches Syndrom und mit normaler Glukosetoleranz (n=111) hatten die niedrigsten TG-Konzentrationen (Nüchtern-TG 137 ± 3 mg/dl, max. TG 250 ± 6 mg/dl). KHK-Patienten mit IGT, aber ohne Vorliegen eines MS, wiesen vergleichbare TG-Konzentrationen innerhalb der ersten 4 Stunden auf, wobei die TG-Konzentrationen in dieser Gruppe weiter zwischen Stunde 4 und 5 anstiegen ($+15$ mg/dl). In allen anderen Subgruppen waren die TG-Konzentrationen zwischen Stunde 4 und 5 stabil oder fallend. Die zahlenmäßig größte Subgruppe der Patienten mit KHK, MS und IGT (n=306) zeigte den höchsten absoluten TG-Anstieg (nüchtern 183 ± 10 mg/dl, max. 322 ± 11 mg/dl). Weitere Analysen der TG-Kinetik ergaben, dass insbesondere die 75 Patienten mit einem insulinabhängigem Diabetes mellitus eine verzögerte TG-Clearance aufzuweisen scheinen, da sie zwischen Stunde 4 und 5 noch am steilsten anstiegen.

Abb. 4.12 zeigt den relativen Anstieg der TG als Prozent bezogen auf die Nüchternwerte, aufgeschlüsselt in drei Subgruppen nach Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und / oder einer Glukosestoffwechselstörung. Hier finden sich ähnliche relative Anstiege bei den drei Untergruppen über den gesamten Zeitverlauf. Das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und / oder einer Glukosestoffwechselstörung hatte auf den prozentualen Anstieg der Triglyzeride keinen Auswirkung, sofern nur die Gruppenmittelwerte verglichen werden.

5. Diskussion

Diese Promotionsarbeit hatte die Zielsetzung, einen kombinierten oralen Glukose- und Triglyzeridtoleranztest zur gleichzeitigen, standardisierten Messung der Glukose- und Triglyzeridtoleranz bei kardiovaskulären Risikopatienten in der Homburg Cream & Sugar (HCS) Studie zu entwickeln. In der HCS-Studie soll die wissenschaftliche Hypothese getestet werden, dass in kardiovaskulären Risikopatienten nicht nüchtern, sondern postprandial gemessene Triglyzeridkonzentrationen einen besseren Risikomarker als die Nüchternwerte darstellen.

Grund für diese Annahme waren zum einen retrospektive Analysen epidemiologischer Studien (Women's Health Study und Copenhagen City Heart Study, vgl. Kap.2), die gezeigt haben, dass in der Primärprävention nicht nüchtern gemessene TG (und vor allem die Werte 2-4 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme) die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse besser vorhersagen als die Nüchternwerte. Zweitens gibt es eine Reihe mechanistischer Studien, welche die Lipo- und Hydrolyseprodukte TG-reicher Lipoproteine, die im postprandialen Zustand vermehrt im Blut zirkulieren, als atherogen identifiziert haben (Goldberg IJ et al., 2011).

Frühere, nicht prospektive, Untersuchungen an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Bezug auf orale Fettbelastungstests waren ohne die gleichzeitige Messung der Glukosetoleranz durchgeführt worden. Dies ist jedoch bedeutsam, da der Glukosestoffwechsel den Lipidmetabolismus beeinflusst. Das Ziel dieser Untersuchung war es daher, einen praxistauglichen, kombinierten Test zu entwickeln, mit dem gleichzeitig Glukosetoleranz und postprandiale Triglyzeridkinetik geprüft werden können. In dieser Promotionsarbeit wurde ein solcher kombinierter metabolischer Belastungstest entwickelt.

Die Untersuchungen zur Charakterisierung und Validierung erfolgten in jungen, gesunden Probanden, in älteren Personen ohne bekannte koronare Herzerkrankung und in Patienten mit stabiler KHK. Im Anschluss wurde das so etablierte sequentielle Testprotokoll, bestehend aus einem oralen Triglyzeridtoleranztest und einem zeitlich versetzten oralen Glukosetoleranztest, bei 514 KHK-Patienten in der Homburg Cream & Sugar Studie eingesetzt.

5.1 Etablierung des kombinierten metabolischen Belastungstests bei jungen, gesunden Probanden

Im Unterschied zur Glukosetoleranz existiert bislang kein etablierter, validierter Test zur Untersuchung der „Triglyzeridtoleranz“. Der orale Glukosetoleranz-Test dient dem Nachweis einer gestörten Glukoseverwertung und der Diagnostik des Diabetes mellitus. Die klinische Verwendung ist seit vielen Jahren etabliert. Für die Auswertung bestehen festgelegte Standards. Zur Bestimmung der Triglyzeridtoleranz in der klinischen Routine benötigt man einen Test, an den verschiedene Forderungen zu stellen sind. Der Test sollte einfach durchzuführen und kostengünstig sein. Er soll bei möglichst vielen Patienten zur Anwendung kommen können und eine niedrige Rate an Nebenwirkungen aufweisen. Die Ergebnisse des Tests sollen zudem zuverlässige Ergebnisse liefern und reproduzierbar sein. Die Zeit, die der Test in Anspruch nimmt, muss der Organisation in Praxis bzw. Krankenhaus angemessen sein.

Die bislang eingesetzten Protokolle zur Messung der Triglyzeridtoleranz variieren sehr stark in allen Belangen und reichen von der Applikation einer intravenösen reinen Fettlösung bis hin zu oralen „Drei-Gänge-Menüs“ mit einer gleichzeitigen Belastung mit Fetten, Kohlehydraten und Proteinen. In einer Arbeit von 2004 erhielten 50 Probanden 200 ml eines Getränkes, welches 50 g Fett und 50 g Kohlenhydrate enthielt. Ziel des Projektes war eine standardisierte Messung der Triglyzeridtoleranz zu erreichen, um diese in Forschung und im klinischen Alltag einzusetzen. Unter den Probanden waren 30 Diabetiker und 20 Nicht-Diabetiker. Es wurden die Triglyzeridkonzentrationen alle 2 Stunden für insgesamt 8 Stunden gemessen. Als Schlussfolgerung zeigte sich, dass dieser OTT eine einfache Art ist, um die Triglyzeridtoleranz zu messen und geeignet sein könnte, hiermit Triglyzerid-senkende Therapien zu überprüfen und außerdem Daten bezüglich des kardiovaskulären Risikos in Folgestudien zu liefern (Mohanal et al. 2004).

In der Literatur wird auch eine reine Fett-Belastung durch das Trinken von Sahne beschrieben. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass das Trinken von 70 bis 80 g Sahne reproduzierbare Messwerte erbrachte. Der Messzeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme des Testgetränks ergab Werte mit der höchsten Aussagekraft. Diese zwei Schlüsselparameter wurden für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien empfohlen (Mihas 2011). Eine verzögerte Clearance postprandialer Lipoproteine spielt möglicherweise eine Rolle in der Genese der koronaren Herzkrankheit (Groot, 1991).

Eine Untersuchung an adipösen Adoleszenten verwendete als Fettbelastungstest ein

Sahnegetränk in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 1 g pro Kilogramm Körpergewicht. Das Ziel der Studie war die Auswirkungen einer oralen Fettbelastung auf die Blutzusammensetzung zu untersuchen. Die gemessenen Parameter waren Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL, LDL, C-Peptid und Plasmaglukose. Die Messzeitpunkte waren 0, 2, 4 und 6 Stunden nach Einnahme des Getränks (Umpaichitra, 2004). Das in dieser Arbeit verwendete Testgetränk wird auch in dieser Studie als oraler Triglyzeridtoleranztest verwendet, allerdings nicht in gewichtsadaptierter, sondern in für alle Probanden identischer Dosierung (siehe Material und Methoden).

Bei Beobachtung der Triglyzeridkinetik an gesunden Probanden ist von Bedeutung, zu welchem Zeitpunkt ein Maximum zu erwarten ist und in welcher Zeitspanne die Triglyzeridkinetik am besten zu beobachten ist. Aus diesen Erkenntnissen sollen spätere Messzeitpunkte festgelegt werden, bei denen der maximale Triglyzeridanstieg am sichersten erfasst wird. Des Weiteren werden Erkenntnisse über relative und maximale Anstiege sowie die Absolutwerte gewonnen. Aus der Literatur ist bekannt, dass nach hoher Fettbelastung ein Maximum der postprandialen Triglyzeride nach drei bis vier Stunden nach Einnahme zu erwarten ist (Ridker, 2008). Um die TG-Kinetik in den jungen gesunden Probanden genau zu messen, wurde hier der OTT über 8 Stunden durchgeführt. Es zeigte sich, dass innerhalb von 5 Stunden quasi der komplette postprandiale Verlauf messbar ist. Der OTT kann so für die Bestimmung der Triglyzeridtoleranz sowohl im niedergelassenen als auch im stationären Versorgungsbereich zum Einsatz kommen.

Entsprechend der Fragestellung für die HCS-Studie war es erforderlich, den OGT in das Testprotokoll zu inkludieren. Für die simultane Bestimmung der Glukose- und Triglyzeridtoleranz innerhalb eines Testprotokolls wurden zunächst beide Testgetränke direkt hintereinander getrunken. Die gleichzeitige Gabe von OGT und OTT führte jedoch zu einer verfälschten TG-Kinetik im Sinne einer Abflachung der zu erwartenden Kurve. Das TG-Maximum wurde bei zeitgleicher Gabe früher erreicht und führte zu niedrigeren postprandialen Werten. Als Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine Aktivierung der Lipoproteinlipase durch Insulin und Glukose anzunehmen. Die LPL ist ein Schlüsselenzym des Lipidstoffwechsels und sorgt für eine Aufspaltung von Triglyzeriden in TG-reichen Lipoproteinen und macht somit freie Fettsäuren für verschiedene Gewebe verfügbar (Merkel 2002). Es ist bekannt, dass Fasten bzw. Nahrungsaufnahme einen Einfluss auf die Aktivität der Lipoproteinlipase besitzt (Wang 2009, Pavlic 2010). Es konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass Fasten einen negativen Effekt auf die Aktivität der

Lipoproteinlipase im Fettgewebe hat, während Nahrungsaufnahme ihre Aktivität steigert. Andere Studien gaben Anhalt dafür, dass der gegenteilige Effekt bei Herz- und Skelettmuskelzellen der Fall ist (Wang et al., 2009).

In einer Studie mit 25 Personen konnte allerdings gezeigt werden, dass nach Mahlzeiten mit hohem Kohlenhydratanteil (50%) und geringerem Nahrungsfettanteil (30%) die Aktivität der LPL sowohl im Fett- als auch im Skelettmuskelgewebe gesteigert ist. Als Vergleich diente eine fettreichere Nahrung mit 50% Fett- und 30% Kohlenhydratanteil (Yost 1998). Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der simultanen OTT und OGT, in der es durch die Zugabe von Glukose mutmaßlich über die Aktivierung der LPL zu einem verminderten Anstieg der TG kommt. Alternativ kommt als Ursache dieser veränderten TG-Kinetik eine Minderung der gastrointestinalen Resorption von Triglyzeriden bei gleichzeitiger Gabe eines OGT in Betracht, da in vorherigen Arbeiten gezeigt werden konnte, dass die Triglyzeridkinetik nach intravenöser Applikation von Lipiden durch die Durchführung eines OGT nicht signifikant beeinflusst wird (Gibson, Fuller, 1974 und Ceriello 2002).

Aus dieser Beobachtung heraus entstand der Sequentielle Test, bei dem der OGT drei Stunden nach OTT verabreicht wird. Hierdurch wird der physiologische Effekt auf die TG-Kinetik soweit nach hinten verschoben, so dass die Kurven vergleichbar sind mit dem eines einzelnen OTT. Es ist jedoch zu vermuten, dass ein Teileffekt vorhanden bleibt, dessen Einfluss jedoch keine Signifikanz erreicht. Die Durchführung des OGT im sequentiellen Testprotokoll führte nicht zu vermehrten Messungen und der Testzeitraum musste nicht verlängert werden. Der Test wird in seiner Praktikabilität durch die sequentielle Gabe nicht eingeschränkt.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass Triglyzerid- und Glukosetoleranz mittels einem effektivem und wenig kostenaufwändigen sequentiellen Protokoll bestimmt werden können. Die einzelnen Testkomponenten beeinflussen sich nicht gegenseitig und deren Ergebnisse sind somit beiderseits verwertbar. Hierfür wurden Testreihen durchgeführt, die sowohl bei jungen, gesunden als auch bei älteren Probanden mit und ohne KHK gezeigt haben, dass die Triglyzeridtoleranz innerhalb eines Zeitraums von fünf Stunden bestimmt werden kann. Die Integration eines oralen Glukosetoleranztests in das Protokoll ist klinisch bedeutsam und lässt so innerhalb eines Testtages die Bestimmung der Glukose- und der Triglyzeridtoleranz zu. Hierbei ist zu beachten, dass die Gabe des OGT zur Stunde drei erfolgen muss, da ansonsten die Ergebnisse der TG-Kinetik verfälscht werden.

Der OTT kann für die Bestimmung der Triglyzeridtoleranz sowohl im niedergelassenen als auch im stationären Versorgungsbereich zum Einsatz kommen und stellt eine kostengünstige Möglichkeit dar, das kardiovaskuläre Risiko besser zu ermitteln. Das für diesen Test zu verwendende Testgetränk ist frei verkäuflich und sehr gut verfügbar. Die notwendige Kühlung des Testgetränks sollte sowohl in der Arztpraxis als auch im Krankenhaus problemlos möglich sein. Die Messung von Triglyzerid- und Glukosekonzentrationen ist etabliert und beansprucht keine zusätzlichen Messtechniken oder -geräte. Der sequentielle Test lässt die gleichzeitige Bestimmung der Glukosetoleranz zu.

5.2 Vergleich der Triglyzeridtoleranz von jungen gesunden Probanden und älteren Personen ohne bekannte koronare Herzerkrankung

Die Testreihe des OTT an jungen und gesunden Probanden zeigte, dass mit Hilfe einer Fettbelastung in Form von Schlagsahne die Triglyzeridkinetik über einen Messzeitraum von fünf Stunden bestimmt werden kann. Die Messungen zu den Zeitpunkten 2, 3, 4 und 5 Stunden nach Einnahme liefern signifikante Anstiege der TG-Konzentrationen. Das Maximum ist zur Stunde drei zu erwarten und statistisch signifikant. Mit Hilfe dieses Tests lässt sich die postprandiale TG-Kinetik innerhalb eines Testzeitraumes von fünf Stunden bestimmen. In dieser vorliegenden Arbeit konnte bei jungen, gesunden Personen somit gezeigt werden, dass sich mit Hilfe eines OTT in Form von 250 ml handelsüblicher Schlagsahne die postprandiale Triglyzeridkinetik bestimmen lässt. Hierfür sind Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0,3,4,5 Stunden notwendig, bei der die Triglyzeridkonzentrationen labortechnisch zu bestimmen sind. Bei jungen, gesunden Probanden werden in diesem Zeitraum die TG-Anstiegskinetik, das TG-Maximum und der TG-Abfall sicher erfasst. Diese Eckpunkte gelten im gleichen Maße für ältere Kontrollprobanden, bei denen keine KHK vorliegt. Ältere Probanden weisen höhere absolute Triglyzeridwerte auf, sowohl nüchtern als auch nach Einnahme der Fettbelastung. Das Maximum der TG wird im Vergleich zu den jungen, gesunden Probanden später erreicht.

Bei der Validierung des Testprotokolls bei älteren Kontrollpersonen ohne KHK erfolgte die Auftrennung in Probanden mit Metabolischem Syndrom und ohne Metabolisches Syndrom. Es ist bekannt, dass ein Metabolisches Syndrom zu höheren Nüchtern- und

höheren postprandialen Triglyzeridkonzentrationen führt (Jackson, 2011). In dieser Arbeit zeigte sich zudem ein weniger steiler Abfall der TG bei Probanden, die die Kriterien des Metabolischen Syndroms erfüllten. Dies kann darauf hinweisen, dass bei Patienten ohne Metabolisches Syndrom die Klärung von Triglyzeriden aus dem Serum schneller erfolgt als bei Patienten mit Metabolischem Syndrom.

Bei der Durchführung des Tests waren bei älteren Patienten ohne KHK die Nüchternwerte der TG-Konzentrationen ca. 50% höher. Dies kann sowohl an einer Veränderung der TG-Kinetik mit zunehmendem Alter als auch an einer Beeinflussung durch Risikofaktoren und Begleiterkrankungen oder einer Kombination aus beidem verursacht sein. Von den untersuchten Probanden wiesen ein hoher Anteil eine arterielle Hypertonie (29 von 55) und eine Hyperlipidämie (26 von 55) auf. Vier Patienten hatten eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten und zwei Patienten wiesen eine pAVK auf. Ebenso wie die Gruppe junger Gesunder findet sich das Maximum der TG zur Stunde vier und der relative Anstieg ist ähnlich hoch (80%). Den deutlichsten Unterschied in Bezug auf den relativen Anstieg findet sich zur Stunde fünf, wo die Gruppe der jungen Probanden einen Wert von 47% gegenüber dem Nüchternwert aufweist, wohingegen die älteren Probanden noch 75% über dem Ausgangswert liegen.

Trennt man die Gruppe der älteren Probandengruppe ohne KHK danach auf, ob ein Metabolisches Syndrom vorliegt oder nicht, so finden sich bei den Probanden mit Metabolischem Syndrom höhere Nüchtern-TG-Konzentrationen und etwas steilere Anstiege gegenüber denen ohne Metabolisches Syndrom. Bei beiden Gruppen findet sich das Maximum zur Stunde vier und dementsprechend eine Abnahme der TG-Konzentration zwischen Stunde vier und fünf. Dies schließt aus, dass der beobachtete Effekt des späteren Eintritts des Maximalwert der TG bei KHK-Patienten nicht auf der einfachen Tatsache beruht, dass sich hierunter mehr Patienten mit Metabolischem Syndrom befinden und dies ursächlich für den weiteren Anstieg von Stunde vier auf Stunde fünf ist. Eine Studie über den Lipoproteinmetabolismus bei Männern hatte zuvor bereits zeigen können, dass die Clearance von postprandialen Lipoprotein bei Patienten mit KHK gegenüber denen ohne KHK verzögert ist (Groot, 1991).

Die hier durchgeführten Versuche konnten zeigen, dass ältere Patienten auch nach fünf Stunden noch eine deutliche Triglyzeridbelastung aufweisen. Bei jungen Probanden hingegen war nach einem Zeitraum von sechs Stunden keine Erhöhung der Triglyzeridkonzentrationen gegenüber dem Nüchternwert mehr nachweisbar.

5.3 Messung der postprandialen Triglyzeridtoleranz bei 514 Patienten mit koronarer Herzerkrankung – die Homburg *Cream & Sugar* Studie

Statine reduzieren das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte und sollen leitliniengerecht bei allen Patienten mit KHK verabreicht werden (Stone, 2013). Für den Kliniker ist es bedeutsam, das residuelle Risiko in KHK-Patienten abzuschätzen, die bereits eine Statintherapie haben. Allerdings unterscheidet sich das lipid-assoziierte Risiko zwischen statin-behandelten und statin-naiven Patienten. Zum Beispiel war ApoB im statinbehandelten Arm der Treating to New Targets (TNT) Kohorte nicht mehr prädiktiv (Mora, 2011). Eine kürzliche Metaanalyse von Statinstudien hat gezeigt, dass die Konzentrationen von LDL-Cholesterin, ApoB und Non-HDL-Cholesterin (letzteres inkludiert Triglyzeride) unter Therapie mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert blieben, aber die Assoziation mit non-HDL war am Stärksten (Boekholdt, 2012)]. Diese Aspekte und weitere Studien unterstreichen die potentielle Bedeutung der Serumtriglyzeride für die Risikoprädiktion bei Patienten mit stabiler KHK unter Statinbehandlung (Jackson 2012, Chapman 2011, Miller 2011, Boren 2014, Ridker 2008, Mora 2012). Die HCS-Studie ist die erste prospektive Studie in einer großen, statin-behandelten Patientenkohorte, in der Triglyzerid- und Glukosetoleranz standardisiert gemessen wurden, um zu beantworten, ob der postprandiale TG-Metabolismus ein unabhängiger Prädiktor für Ereignisse ist.

Im Vergleich zwischen der Gruppe der älteren Probanden ohne KHK und den Resultaten der Hauptstudie mit KHK-Patienten (im Mittel gleiches Alter) zeigten sich gewisse Unterschiede in der TG-Kinetik. Die Nüchternkonzentrationen der Triglyzeride waren bei beiden Gruppen nahezu identisch (156 mg/dl vs. 153 mg/dl). Die TG-Konzentrationen steigen bei den Probanden ohne KHK etwas stärker an (83% relativer Anstieg zur Stunde vier gegenüber 69% Anstieg bei KHK-Patienten). Der Maximalwert wird bei Patienten ohne KHK klar zur Stunde vier erreicht, wohingegen bei KHK-Patienten zwischen Stunde vier und fünf ein Plateau zu sehen ist. Vergleicht man die relativen Anstiege zur Stunde fünf zwischen den beiden Gruppen, so weisen KHK-Patienten Werte von 73% gegenüber 61% bei der Vergleichsgruppe auf. Interessant ist also die Tatsache, dass KHK-Patienten ihr Maximum später erreichen als die ältere Probandengruppe ohne KHK. Dies scheint entsprechend der Aufschlüsselung nach Subgruppen insbesondere an der hohen Zahl von Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz / Diabetes mellitus zu liegen (3/4 der Kohorte), bei denen eine verzögerte TG-Aufnahme und -Clearance vorliegt.

Die KHK-Patienten der HCS-Studie wiesen erwartungsgemäß deutlich mehr Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen auf, hier handelt es sich demnach um das „kränkere“ Patientenkollektiv (z.B. Prävalenz für arterielle Hypertonie 93% bei KHK-Patienten vs. 52% bei Patienten ohne KHK), sowohl was metabolische als auch nicht-metabolische Risikofaktoren betrifft. Es kann vermutet werden, dass dies die Ursache der veränderten TG-Kinetik darstellt - vielmehr als der bloße Unterschied, ob eine KHK vorliegt oder nicht.

Das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms, insbesondere in Kombination mit Diabetes mellitus, ist erwartungsgemäß eine wesentliche Determinante der Triglyzeridtoleranz. Interessanterweise weisen Patienten mit stabiler KHK jedoch auch innerhalb der genannten Subgruppen hochgradige Unterschiede sowohl hinsichtlich des absoluten als auch des relativen postprandialen Triglyzeridanstiegs auf. Die Untersuchung und Nachbeobachtung der 514 Patienten wird zeigen, ob und welche Parameter der Triglyzeridtoleranz prospektiv mit kardiovaskulären Ereignissen korrelieren und ob der Test gegenüber den Kriterien des Metabolischen Syndroms ein neues Risikokollektiv abgrenzt. Dass die TG-Kinetik bei Probanden mit KHK und Metabolischem Syndrom durch die Integration des oralen Glukosetoleranztests mit der zeitversetzten Applikation nach drei Stunden nicht beeinflusst wird, wurde bei 37 Patienten durch Durchführung eines OTT oder OGT und eines sequentiellen Tests an verschiedenen Testtagen gezeigt.

5.4 Limitationen der Arbeit

a) Retestvariabilität

Es ist bekannt, dass Triglyzeride nicht nur große inter-individuelle Schwankungen, sondern auch intra-individuelle Schwankungen aufweisen. Dies wird wahrscheinlich wesentlich beeinflusst durch Ernährungsweise und körperliche Aktivität. In dieser Arbeit wurde die Retestvariabilität des Triglyzeridtoleranztests nicht systematisch überprüft. Sollte es beim OTT bzw. sequentiellen Test eine große intraindividuelle Schwankungsbreite der Ergebnisse geben, so wäre zu befürchten, dass der Test in Patienten eine ähnliche Schwankung aufweist, was die statistische Aussagekraft beeinflusst. Nimmt man die Triglyzeridverläufe der jungen, gesunden Probanden und vergleicht jeweils individuell den (an verschiedenen Tagen durchgeführten) OTT mit dem Sequentiellen Test hinsichtlich der Triglyzeridkinetik, so ergibt sich für die Nüchterntriglyzeride ein geringer Variabilitätskoeffizient von 10%, für alle postprandialen Parameter beträgt er 10-20%. Ein Vorteil der HCS-Studie ist, dass alle Patienten für ca. 24 Stunden vor dem metabolischen

Test eine vergleichbare Ernährung im Krankenhaus und ein vergleichbares Maß an körperlicher Aktivität hatten. Hier zeigte sich beim individuellen Vergleich der Triglyzeridkurven nach dem OTT und sequentiellen Test auch nur eine geringe Schwankung (Variabilitätskoeffizient ca. 10%) aller Parameter. Insgesamt ist damit zu sagen, dass in dieser Arbeit unter kontrollierten Bedingungen die Retestvariabilität soweit beurteilbar gering war.

b) *Testaufwand*

Eine organisatorische Limitation der Methode ist, dass sie im Kontext des klinischen Alltags relativ aufwändig ist, da das Testgetränk für den oralen Triglyzeridtoleranztest jeweils frisch beschafft und gekühlt aufbewahrt werden muss. Die Patienten sollten den Test wenn möglich unter kontrollierten Bedingungen und unter Supervision einnehmen. Ferner erhalten sie im Verlauf des Tests mehrere Blutentnahmen, die entsprechend Zeit erfordern und können erst am frühen Nachmittag entlassen werden. D.h. wenn mehrere Patienten an einem Tag auf der Station den Test durchführen, ist es erforderlich dass sich ein Mitarbeiter nur um die Testdurchführung und die zeitgenauen Blutentnahmen kümmert. Auf Grund des Aufwands ist es notwendig, eine kritische Selektion der Patienten durchzuführen, die hinsichtlich der Risikostratifikation von dem Testverfahren profitieren.

c) *Testdauer*

Es könnte als Limitation angeführt werden, dass das in Patienten etablierte Testprotokoll nur die ersten 5 Stunden der postprandialen TG-Kinetik abdeckt. Die Studie an jungen Gesunden zeigt, dass die Probanden ihr individuelles TG-Maximum nach dem OTT bereits zu Stunde 3 nach dem Test erreichen und nach 5-6 Stunden wieder auf dem Nüchternniveau ankommen. Bei älteren Personen liegt das postprandiale Maximum eine Stunde später, d.h. zum Testende sind die Nüchternwerte noch nicht wieder erreicht. Insbesondere Patienten mit einem Diabetes mellitus (vor allem Individuen mit einem insulinpflichtigen Diabetes) haben eine verzögerte TG-Aufnahme und -Clearance [Lewis et al., s.u.]. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass über 3/4 der Patienten ihr individuelles Maximum innerhalb der 5 Stunden Testdauer erreichten. In einigen Patienten waren die TG am Ende des Tests noch steigend. Hier kann der weitere Verlauf nicht abgeschätzt werden. Wenn sich bei den Analysen des ereignisfreien Überlebens herausstellt, dass die postprandial gemessenen Triglyzeride kein besserer Risikomarker als die Nüchternwerte sind, kann letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass eine längere Messdauer die Aussagekraft verbessern würde.

Hinsichtlich der klinischen Relevanz des etablierten metabolischen Testprotokolls ist aber zu sagen, dass ein neuer Test, für den die Patienten über Nacht und nach Einnahme des Testgetränks nüchtern bleiben müssen und dessen Messwerte erst nach >5 Stunden nach Testbeginne aussagekräftig werden, sich klinisch nicht durchsetzen würde, weil ein so langes Testprotokoll von den Patienten nicht toleriert würde und in der klinischen Routine nicht umsetzbar wäre. Daher wurde bewusst der 5-Stunden-Zeitpunkt gewählt und das in dieser Arbeit etablierte Testprotokoll ist eine gute Kompromisslösung zwischen klinischer Praktikabilität und dem Gewinn möglichst detaillierter Information über die TG-Kinetik.

d) *Keine genetische Analyse*

Sowohl Nüchtern-Triglyzeride als auch postprandialer Anstieg werden durch genetische Polymorphismen beeinflusst. Dies wurde zum Beispiel für die Varianten des Apolipoprotein E, A5 und CIII-Gens beschrieben. Man weiß, dass bei Patienten, die genetisch einen Apolipoprotein-Phänotyp aufweisen, der mit höheren Triglyzeriden einhergeht, zusätzliche Penetrationsfaktoren (z.B. Adipositas und Diabetes mellitus) vorhanden sein müssen, um zum klinischen Symptom der Hypertriglyzeridämie zu führen (NCEP-ATPIII Guideline [Ref-s.u.]). Die entsprechenden Allelkombinationen haben aber in der kaukasischen Bevölkerung eine so niedrige Frequenz (z.B. Häufigkeit 1% für den ApoE2/2 Phänotyp), dass ihre Bestimmung in der HCS-Studie zu keinen statistisch auswertbaren Ergebnissen geführt hätte. Dieser Aspekt kann damit wahrscheinlich vernachlässigt werden. Letztlich muss aber berücksichtigt werden, dass eine Bestimmung genetischer Varianten – in Kombination mit der metabolischen Charakterisierung – zusätzliche Informationen zur Risikobeurteilung liefern könnte (Sarwar et al.).

5.5 Fazit und klinischer Ausblick

In dieser Promotionsarbeit wurde ein neues metabolisches Testprotokoll etabliert und charakterisiert, mit dem sich in einer Sitzung Triglyzerid- und Glukosetoleranz messen lassen. Der Test ist so angelegt, dass er zeit- und kostengünstig in prospektiven Studien Verwendung finden kann.

Das Testprotokoll wurde in der Homburg *Cream & Sugar* Studie erstmals eingesetzt, um die Bedeutung der Triglyzeridtoleranz für das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit stabiler KHK nachzuweisen. Sollte sich in dieser Studie ergeben, dass die postprandiale TG-Kinetik einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, so stellt dies einen neuen Ansatz für die Identifizierung besonders gefährdeter Patienten dar. Die Ergebnisse der HCS-Studie bilden die bisher fehlende Grundlage für die

prognostische Bewertung zukünftiger therapeutischer Strategien zur Senkung des postprandialen Triglyzeridanstiegs, da ein in einer prospektiven Studie validierter OTT überhaupt erst die Voraussetzung schafft, die Effekte von Lebensstilmaßnahmen oder spezifischen Pharmaka auf die Triglyzeridkinetik standardisiert zu untersuchen.

Die Ergebnisse der HCS-Studie könnten perspektivisch einen Beitrag dazu liefern, den Definitionskriterien des Metabolischen Syndroms einen postprandialen Aspekt hinzuzufügen, um besonders gefährdete Patientengruppen noch besser zu identifizieren. Unsere Studie kann also dazu beitragen, das (je nach Fachgesellschaft uneinheitliche) Konzept des Metabolischen Syndroms zu verbessern. Nach aktuellem Stand der Forschung sind das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Glukosestoffwechselstörung die prognostisch ungünstigsten Determinanten des Metabolischen Syndroms (→ Kap.2). Die Bedeutung der weiteren Kriterien des Metabolischen Syndroms für das kardiovaskuläre Risiko hingegen ist nicht eindeutig geklärt. Die Eingliederung der TG-Kinetik in das Metabolische Syndrom könnte sinnvoll sein, sollte sich herausstellen, dass mit der postprandialen TG-Kinetik das kardiovaskuläre Risiko besser zu bestimmen ist als mit Nüchtern-TG-Messungen. Auch eine Kombination aus beidem wäre denkbar.

Daher ist es bei der Evaluation eines Tests für TG-Toleranz von Bedeutung, seine Vorhersagekraft gegen die Komponenten des Metabolischen Syndroms einzeln und in Kombination zu evaluieren und insbesondere einen Diabetes mellitus sicher zu diagnostizieren. Das Vorliegen eines Diabetes ist mit einer hohen Rate von kardiovaskulären Komplikationen verbunden. Wenn der OTT dieselben Patienten identifiziert wie ein OGT, wäre sein Wert für die tägliche Praxis gering.

Ebenso wäre sein klinischer Wert gering, wenn die TG-Kinetik eine starke individuelle Korrelation mit den Nüchtern-TG aufweist. Dann würde sich ergeben, dass die Nüchtern-TG-Messung aufgrund einfacher Durchführung einem Triglyzeridtoleranztest insgesamt überlegen ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen Nüchtern-TG und postprandialen TG-Konzentration nach OTT bzw. sequentiellem Test besteht. Bei der Betrachtung von Subgruppen (Metabolisches Syndrom und Diabetes) ergeben sich unterschiedliche absolute TG-Anstiege, der relative TG-Anstieg in % ist aber im Mittel gleich. Bemerkenswert ist aber, dass es in jeder Subgruppe von Patienten eine hohe inter-individuelle Variabilität besteht, so dass wir die Hypothese haben, dass sich, unabhängig vom Vorliegen metabolischer Komorbiditäten, die Patienten mit hohen

Triglyzeridkonzentrationen (sowohl nüchtern als auch postprandial) im Vergleich zu der Gruppe mit niedrigen Triglyzeriden durch eine höhere Ereignisrate auszeichnen.

Die Ergebnisse der HCS-Hauptstudie werden zeigen, welche Parameter der TG-Kinetik am stärksten mit dem kardiovaskulären Risiko korrelieren. Hier kommen sowohl relative als auch absolute Anstiege, Absolutwerte zu bestimmten Zeitpunkten oder der Zeitpunkt des Maximums der Triglyzeridkonzentration in Betracht. Des Weiteren wird sich zeigen, ob die Fläche unter der postprandialen Triglyzeridkurve (AUC, area under the curve) am besten mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert, da sie aus pathophysiologischen Gesichtspunkten am besten die postprandiale Belastung mit triglyzeridreichen Lipoproteinen über die Zeit widerspiegelt.

Sollte die postprandiale TG-Kinetik das Ereignisrisiko besser als die Nüchterntriglyzeride darstellen, wird zu klären sein, für welche Patienten die – im klinischen Alltag aufwändige – Bestimmung der TG-Kinetik sinnvoll ist. Hier käme sowohl der Einsatz für metabolisch besonders gefährdete Patientengruppen (Adipositas, Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus etc.) in Betracht als für Patienten, die eben noch keine metabolischen Begleiterkrankungen haben, sondern nicht-adipös sind und keinen Diabetes haben und sich nur durch erhöhte Nüchtern-Triglyzeride auszeichnen.

Unter der Annahme, dass sich die postprandiale TG-Kinetik als unabhängiger Risikofaktor herausstellt, ergäben sich neue therapeutische Ansätze zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Bislang spielt die Senkung der TG-Konzentrationen nur eine untergeordnete Rolle. Dies in ist der unsicheren Datenlage hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der Triglyzeride (sowohl nüchtern als auch nicht-nüchtern) begründet. Auch die Entwicklung spezifischer Ernährungskonzepte könnte sinnvoll sein, um die postprandiale TG-Kinetik zu beeinflussen und gegebenenfalls das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Die Daten der HCS-Studie könnten die Grundlage bieten, weitere Forschung in Bezug auf triglyzeridsenkende Therapien zu betreiben. Nach Identifikation von Risikopatienten in Bezug auf den TG-Stoffwechsel könnte in prospektiven randomisierten Studien überprüft werden, ob eine TG-Senkung zu einer Prognoseverbesserung bezüglich des ereignisfreien Überlebens führt. Dies konnte bislang für die LDL-Senkung mit Statinen, jedoch nicht für eine Triglyzeridsenkung bewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams MR, Kinlay S, Blake GJ, Orford JL, Ganz P, Selwyn AP (2000) Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: Mechanisms in the Genesis of Ischemic Syndromes. *Annual Review of Medicine*. 51: 149-167.
2. Alberti KG (2009), Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 120:1640-1645.
3. Alipour A (2008) Leukocyte Activation by Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. Apr;28(4):792-797.
4. Bachorik PS, Ross JW (1995) National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. *Clin Chem*. 41:1414 –1420.
5. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM (2007) Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298:309-316.
6. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012) Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 307:1302-1309.
7. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR (2014). Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 431C:131-42.
8. Byrne CD (1999) Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? *Atherosclerosis*, 145: 1-15.
9. Cai H, Harrison D (2000) Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circulation Research*. 87: 840-844
10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. (2011) Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in

- patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 32:1345-61.
11. Dubois C, Beaumier G, Juhel C, Armand M, Portugal H, Pauli AM, Borel P, Latge C, Lairon D (1998) Effects of graded amounts (0–50 g) of dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr.* 67:31-38.
 12. Dubois C, Armand M, Mekki N, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Lafont H, Lairon D (1994) Effects of increasing amounts of dietary cholesterol on postprandial lipemia and lipoproteins in human subjects. *J Lipid Res.* 35:1993–2007.
 13. Eckel RH (1989) Lipoprotein lipase: a multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 320: 1060–1068.
 14. Ginsberg HN (1998) Lipoprotein physiology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 27, 503–519.
 15. Goldberg IJ (2011). Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 1716-1725.
 16. Groot PHE, van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L (1991) Postprandial Lipoprotein Metabolism in Normolipidemic Men With and Without Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11:653-662.
 17. Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1996) *Die Innere Medizin.* Hrsg. von R. Gross, P. Schölmerich, W. Gerok. 9., neubearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer. 13-19, 28, 205-229, 323-324, 367-368.
 18. Fujioka Y (1998) Multiple processes are involved in the uptake of chylomicron remnants by mouse peritoneal macrophages. *J. Lipid Res.* 39: 2339-2349.
 19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18:499-502.
 20. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326: 310-318.
 21. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC (1996) 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 27:964-976.
 22. Gibson T, Fuller JH, Grainger SL, Jarrett EJ and Keen H (1974) Intralipid Triglyceride and Oral Glucose Tolerance *Diabetologia.* 10: 97-100.

23. Havel RJ, Shore VG, Shore B, Bier DM (1970) Role of specific glycopeptides of human serum lipoproteins in the activation of lipoprotein lipase. *Circ Res.* 27: 595-600.
24. Herz J, Strickland DK (2001) LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J.Clin.Invest.*108:779-784.
25. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM (2012) Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis.* 220: 22–33.
26. Jackson KG, Walden CM, Murray P, et al. (2012) A sequential two meal challenge reveals abnormalities in postprandial TAG but not glucose in men with increasing numbers of metabolic syndrome components. *Atherosclerosis* 220:237-43.
27. Kerner W, Brückel J, Böhm B. (2004) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG.
28. Krauss RM (1998) Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am.J.Cardiol.* 81: 13B–17B.
29. Lewis GF (1991) Fasting hypertriglyceridemia in noninsulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 72:934-944.
30. Libby P (2000) Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 247:349-58.
31. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature.* 407:233-41.
32. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ (2002) Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res.* 43: 1997–2006.
33. Mihas C, Kolovou GC*, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K and Panotopoulos G (2011) Diagnostic Value of Postprandial Triglyceride Testing in Healthy Subjects: A Meta-Analysis. *Current Vascular Pharmacology* 9:271-280.
34. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al.(2011) Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 123:2292-333.
35. Mohanlal N, Holman R (2004) A Standardized Triglyceride and Carbohydrate Challenge The oral triglyceride tolerance test. *Diabetes Care.* 27:89-94.
36. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2008) Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 118:993-1001.

37. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM (2012). On-Treatment Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, Triglycerides, and Lipid Ratios in Relation to Residual Vascular Risk After Treatment With Potent Statin Therapy: JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 59:1521-1528
38. Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. (2012) Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation.* 125:1979-1987.
39. Moreton JR (1950) Chylomicronemia, fat tolerance, and atherosclerosis. *J Lab Clin Med.* 35:373-384.
40. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, Siscovick DS (2008) Metabolic Syndrome and Mortality in Older Adults, The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 168:969-978
41. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
42. Norata GD et al. (2007) Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 193:321-327.
43. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tyvbjerg-Hansen A (2007) Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Ugeskr Laeger.* 169:3865-3868.
44. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF (2010) Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes.* 59:580-587.
45. Persson J, Nilsson J, Lindholm MW (2006) Cytokine response to lipoprotein lipid loading in human monocyte-derived macrophages. *Lipids Health Dis.* 5:17.
46. Ridker PM (2008) Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem.* 54:11-3.
47. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.

- Nature. 362:801-809.
48. Ross R (1999) Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126.
 49. Rutledge J.C., et al. (2000) Direct visualization of lipid deposition and reverse lipid transport in a perfused artery: roles of VLDL and HDL. *Circ.Res.* 86: 768-773.
 50. Ryden M, Arner P (2007), Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue - from signalling mechanisms to clinical implications. *J Intern Med.* 262:431-438.
 51. Sarwar N (2010) Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 375:1634-1639.
 52. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ (1998) Theatherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis.*138:229–235.
 53. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al (2004) Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.*43:1817-1822.
 54. Stalenhoef AF, Malloy MJ, Kane JO, Havel RJ (1984) Metabolism of apolipoproteins B-48 and B-100 of triglyceride-rich lipoproteins in normal and lipoprotein lipase-deficient humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 81: 1839–1843.
 55. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, et al. (1994) A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 89:2462-2478.
 56. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. (2013) ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. .
 57. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S (2004) Postprandial hyperlipidemia after a fat loading test in minority adolescents with type 2 diabetes mellitus and obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 17:853-864
 58. van Berkel TJ et al. (1995) LDL receptor-independent and -dependent uptake of lipoproteins. *Atherosclerosis.*118:S43-S50.
 59. Wang H, Eckel R (2009) Lipoprotein lipase: from gene to obesity *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism.* 297:E271-E288.
 60. Wannamethee SG et al. (2007) Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *J Thromb Haemost.* 5:1637-1643.
 61. Wilder LB, Bachorik PS, Finney CA, Moy TF, Becker DM (1995) The effect of

- fasting status on the determination of low-density and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Med.* 99:374 –377.
62. Yost TJ, Jensen DR, Haugen BR, Eckel RH (1998) Effect of dietary macronutrient composition on tissue-specific lipoprotein lipase activity and insulin action in normal-weight subjects. *Am J Clin Nutr.* 68: 296–302.
 63. Zechner R (1997) The tissue-specific expression of lipoprotein lipase: implications for energy and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 8: 77–88.
 64. Zheng, X.Y. and L. Liu, Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J.Lipid Res.* 2007. 48(8): p. 1673-1680.
 65. Zilversmit DB (1979) Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60:473-85.

7. Publikationen

Auf dem Boden der vorliegenden Arbeit sind bisher folgende Publikationen entstanden:

Manuskript:

Christian Werner, Anja Filmer, Marco Fritsch, Stephanie Groenewold, Stefan Gräber, Michael Böhm, Ulrich Laufs. Risk prediction with triglycerides in patients with stable coronary disease on statin treatment. Clinical Research in Cardiology 2014 (2. Revision)

Abstracts:

1. Werner C, Filmer A, Groenewold S, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2008)
Validation of a Novel Combined Oral Triglyceride Tolerance Test / Glucose Tolerance Test. American Heart Association Scientific Sessions 2008: 5527
2. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Böhm M, Laufs U (2009) Einfluss von Glukosetoleranz und metabolischem Syndrom auf die postprandiale Triglyzerid-Toleranz bei 300 Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Clin Res Cardiol 98-Suppl 1, April 2009: P761
3. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Böhm M, Laufs U (2009)
Entwicklung und Charakterisierung eines sequentiellen metabolischen Provokationstests zur simultanen Bestimmung von Glukose- und Triglyzeridtoleranz. Clin Res Cardiol 98-Suppl 1, April 2009: P763
4. Werner CM, Filmer A, Fritsch M, Groenewold S, Boehm M, Laufs U (2009)
Characterization and validation of a combined oral triglyceride and glucose tolerance test in patients with coronary artery disease. European Heart Journal 30 (Abstract Supplement), 372.
5. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Böhm M, Laufs U. Abstract 1082: Characterization of a Sequential Protocol for the Simultaneous Determination of Oral Triglyceride and Glucose Tolerance in 400 Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2009; 120:S442-S443

6. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Kronenberg N, Marcu C, Böhm M, Laufs U (2010) Bestimmung der postprandialen Triglyzerid- und Glukosetoleranz mit Hilfe eines sequentiellen metabolischen Provokationstests bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1: P169
7. Werner C, Filmer A, Groenewold S, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2010) Simultaneous Determination of Triglyceride and Glucose Tolerance by a Novel Sequential Test Protocol in 511 Patients With Coronary Artery Disease. 78th European Atherosclerosis Society Congress, Poster 3.85
8. Werner C, Groenewold S, Filmier A, Fritsch M, Böhm M, Laufs U. Parameters of absolute and relative triglyceride metabolism following a novel sequential triglyceride and glucose tolerance test in patients with coronary artery disease. EHJ 31 (Suppl), 805.
9. Werner C, Filmer A, Fritsch M, Groenewold S, Böhm M, Laufs U (2010) Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus Determine the Absolute and Relative Triglyceride Metabolism Following a Sequential Triglyceride and Glucose Tolerance Test in 514 Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 122:A19044.
10. Werner C, Groenewold S, Filmer A, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2011) Postprandiale Triglyzeridkinetik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus. Cin Res Cardiol 100, Suppl 1, P456.
11. Laufs U, Werner C, Böhm M (2011) Prospective evaluation of post-prandial triglycerides and cardiovascular events in patients with coronary artery disease ESC congress 2011 (407) Hotline Session 1 – Cardiovascular Risk and Complications.
12. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Böhm M, Laufs U (2011) Elevated Post-Prandial Triglyceride Concentrations Are Associated with an Unfavorable Cardiometabolic Risk Factor Profile in Patients with Coronary Artery Disease. Circulation 2011;124:16791.
13. Werner C, Groenewold S, Filmer A, Fritsch M, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2012) postprandialer Triglyzeridstoffwechsel, Glukosetoleranz und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Clin Res Cardiol 101, Suppl 1:V1136.

14. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2012) Der postprandiale Triglyzeridanstieg ist ein unabhängiger Risikoprädiktor bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und normaler Glukosetoleranz. 118. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Young Investigator Award Competition.
15. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2012) Fasting and postprandial triglycerides are independent cardiovascular risk markers in non-obese coronary artery disease patients with normal glucose tolerance. ESC Hauptkongress 2012 (moderated poster)
16. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Graeber S, Boehm M, Laufs U (2012). Fasting and postprandial triglycerides are independent cardiovascular risk markers in non-obese coronary artery disease patients with normal glucose tolerance. European Heart Journal 33 (Suppl), P4657.
17. Werner C, Groenewold S, Filmer A, Fritsch M, Knoll A, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2013) Der relative postprandiale Triglyzeridanstieg nach einem oralen Triglyzeridtoleranztest ist invers mit Markern der Adipositas korreliert und stellt einen neuen Risikoindikator in KHK-Patienten dar. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, V1216.
18. Werner C, Filmer A, Fritsch M, Groenewold S, Gräber S, Hoffmann MM, Winkler K, Böhm M, Laufs U (2013) Risk prediction with triglycerides and PCSK9 in patients with stable coronary disease on statin treatment. 43. Jahrestagung des Arbeitskreises "Klinischer Lipidstoffwechsel" Maikammer.
19. Werner C, Filmer A, Fritsch M, Groenewold S, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2014) Risk prediction with triglycerides in patients with stable coronary disease on statin treatment. Clin Res Cardiol 103, Suppl 1, V1268.

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Böhm danke ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und verwendeten Geräte des kardiologischen Forschungslabors sowie für die Möglichkeit der Patientenrekrutierung und Testdurchführung auf den Stationen der Klinik für Innere Medizin III im Rahmen der HCS-Studie.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. U. Laufs verpflichtet für die Überlassung des hochinteressanten Themas, sein stets freundliches und motivierendes Engagement bei allen Aspekten dieser Arbeit und vor allem für die herausragende wissenschaftliche Unterstützung über den gesamten Verlauf des Projektes.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. Christian Werner für die Einarbeitung in die Thematik, seine hervorragende menschliche und wissenschaftliche Betreuung und die Korrektur der Arbeit danken, die entscheidend zum Gelingen beitrugen.

Ein großer Dank gilt ebenfalls den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Simone Jäger und Frau Ellen Becker für die Einarbeitung in die Labortätigkeiten und ihre ständige freundliche Hilfsbereitschaft.

Ganz besonders danke ich ganz herzlich meinen beiden Mitdoktoranden Anja Filmer und Stephanie Groenewold für die hervorragende Zusammenarbeit im Rahmen dieser Studie sowie für das herausragende Engagement und die außerordentliche Zuverlässigkeit, die im Rahmen dieses Projektes zu jedem Zeitpunkt von ihnen eingebracht wurden.

Weiterhin danke ich allen Doktoranden und technischen Assistentinnen des Labors für die Gelegenheit, in einem menschlich wertvollen Team sowie einer hochqualifizierten wissenschaftlichen Arbeitsgruppe forschen zu dürfen.

Zu großen Dank verpflichtet bin ich zudem allen Teilnehmern der Studie, die sich als Probanden für diese wissenschaftliche Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Zum Abschluss danke ich meiner Familie, meiner Partnerin Carina und meinen Freunden, die mich während der Arbeit an diesem Thema motiviert und unterstützt haben. Insbesondere gilt der Dank meinen Eltern, ohne deren Unterstützung diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Kriterien des Metabolischen Syndroms

WHO (1999)	NCEP-ATP-III (2001)	IDF (2005)
Schlüsselkriterium Insulinresistenz plus zwei beliebige weitere Kriterien	Drei beliebige aus fünf gleichwertigen Kriterien	Schlüsselkriterium Bauchumfang plus zwei beliebige weitere Kriterien
Impaired glucose tolerance (IGT) oder Diabetes und/oder Insulinresistenz	Nüchternblutzucker >110 mg/dl	Nüchternblutzucker >100 mg/dl oder Diabetes mellitus Typ 2
Waist/Hip-Ratio >0,9 (Männer) <0,85 (Frauen) oder BMI > 30 kg/m ²	Bauchumfang >102 cm (Männer) >88 cm (Frauen)	Bauchumfang >94 cm (Männer) >80 cm (Frauen)
RR>140/90 mmHg	RR>130/85 mmHg	RR>130/85 mmHg oder antihypertensive Therapie
Triglyzeride > 150 mg/dl und/oder HDL-C <35 mg/dl (Männer) <39 mg/dl (Frauen)	Triglyzeride >150 mg/dl	Triglyzeride <150 mg/dl oder spezifische medik. Therapie
Albuminausscheidung >20 g/min oder Albumin/Kreatinin-Ratio >30 mg/g	HDL-C <40 mg/dl (Männer) <50 mg/dl (Frauen)	HDL-C <40 mg/dl (Männer) <50 mg/dl (Frauen) oder spezifische medik. Therapie

Tabelle 1: Kriterien des Metabolischen Syndroms nach den Kriterien von WHO (1999), NCEP-ATP-III (2001) und IDF (2005) (nach *Alberti et al.*).

Verwendete Labormethoden und Geräte

Parameter	Methode	Gerät
Cholesterin	CHOD-PAP	Modular
HDL-Cholesterin	Enzymatischer Test HDL-C plus 3. Generation	Modular
Triglyzeride	GPO-PAP	Modular
Glukose	Hexokinase	Modular
CRP	Turbidimetrie	Modular
Blutbild und Differentialblutbild	Chemilumineszenz	Sysmex XE 5000
Insulin	Chemilumineszenz	Immulite 2500

Tabelle 2: Verwendete Methoden und Geräte zur Bestimmung von Serumparametern, durchgeführt im Zentrallabor in der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes

Kalorien- und Nährwertangaben des OTT

Fett	32,0 g
-davon gesättigte Fettsäuren	21,0 g
Eiweiß	2,3 g
Kohlenhydrate (Zucker)	3,2 g
Ballaststoffe	0,0 g
Natrium	0,04 g
Brennwert	1276 kJ / 310 kcal

Basischarakteristika der jungen, gesunden Probanden

Anzahl (n)	25	
Geschlecht (männlich / weiblich)	13/12	
	Mittelwert	SD
Alter (Jahre)	26,1	4,0
Größe (cm)	173,8	10,5
Gewicht (kg)	67,1	18,78
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,94	13,7
Taillenumfang (cm)	77,6	12,5
Waist-to-hip-ratio	0,85	0,10
Blutdruck, systolisch (mmHg)	120,4	8,1
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	75,4	7,5
Puls (/min)	67,4	7,6
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	84,5	7,4
HOMA-Index	4,69	3,50
Gesamtcholesterin (mg/dl)	192,8	35,6
HDL-Cholesterin (mg/dl)	67,5	15,9
LDL-Cholesterin (mg/dl)	110,5	29,1
Nüchterntriglyzeride (mg/dl)	89,0	51,9
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	162,6	97,6
Fläche unter der Kurve (mg/dl)	714,7	395,0
Absoluter TG-Anstieg / h (mg/dl)	45,5	26,9
Relativer TG-Anstieg (%)	188,8	54,6

Tabelle 4: Basisdaten in der Gruppe junger gesunder Probanden. Kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), kategoriale Variablen als Anzahl (n). Abkürzungen: HOMA – Homeostasis Model Assessment; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein.

Basischarakteristika der älteren Probanden ohne KHK

	Alle	Metabolisches Syndrom		P-Wert
		Nein	Ja	
Gruppengröße (%)	54 (100.0)	26 (48.1)	28 (51.9)	
Alter (Jahre)	64±9	65±7	63±10	0.56
Männlich	24 (44.4)	10 (38.5)	14 (50.0)	0.39
Medikation				
Plättchenaggregationshemmer	11 (20.4)	4 (15.3)	7 (25.0)	0.38
ACE-Hemmstoff / AT1-Blocker	28 (51.9)	10 (38.5)	18 (64.3)	0.06
Betablocker	21 (38.9)	9 (34.6)	12 (42.9)	0.54
Diuretika	15 (27.8)	5 (19.2)	10 (35.7)	0.18
Statin	9 (16.7)	4 (15.4)	5 (17.9)	0.51
Klinische Charakteristika				
Z.n. Apoplex (o. TIA)	4 (7.4)	0 (0.0)	4 (14.3)	0.05
pAVK	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (7.14)	0.17
Rauchen (aktiv)	12 (22.2)	7 (26.9)	5 (17.9)	0.42
Alkohol >3x/Woche	12 (22.2)	8 (30.8)	4 (14.3)	0.15
Positive Familienanamnese	19 (35.2)	8 (30.8)	11 (39.3)	0.51
Arterielle Hypertonie	29 (53.7)	11 (42.3)	18 (64.3)	0.11
Systolischer Blutdruck (mmHg)	132±14.4	131±14.9	133±14.0	0.60
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81±9.3	81±10.8	82±7.8	0.88
Ruhepuls (min-1)	71±8.7	72±8.7	71±9.6	0.67
Body Mass Index (kg/m2)	28±5.1	26±3.6	30±5.4	0.001
Taillenumfang (cm)	100±14.7	92±10.5	108±13.6	<0.001
Waist-to-hip-ratio	0.94±0.1	0.91±0.1	0.97±0.1	0.002
Metabolische Charakteristika				
Normale Glukosetoleranz	40 (74.1)	26 (100.0)	14 (50.0)	<0.001
Gestörte Glukosetoleranz	5 (9.3)	0 (0.0)	5 (17.9)	0.02
Diabetes mellitus	9 (16.6)	0 (0.0)	9 (32.1)	0.002
Nüchternglukose (mg/dl)	95±21.6	90±12.9	99±26.8	0.11
HbA1c (%)	5.6±0.5	5.5±0.4	5.7±0.6	0.20
Gesamtcholesterin (mg/dl)	236±51.4	238±52.4	235±51.3	0.79
LDL-Cholesterin (mg/dl)	143±42.8	144±48.8	143±37.3	0.98
HDL-Cholesterin (mg/dl)	59±20.7	71±21.0	48±12.1	<0.001
Nüchtern-Triglyzeride (mg/dl)	168±107	115±39.9	217±126	<0.001
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	322±190	215±62.0	421±216	<0.001
Fläche unter der Kurve (mg/dl)	1225±726	826±254	1595±824	<0.001
Absoluter TG-Anstieg / h (mg/dl)	154±114	100±48.9	204±133	<0.001
Relativer TG-Anstieg (%)	205±74	199±53.8	210±90	0.61

Tabelle 5: Basisdaten in der Gruppe älterer Probanden ohne koronare Herzkrankheit. Kontinuierliche Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung (SD), kategoriale Variablen als Anzahl (n) und Rate (%) für alle bzw. getrennt nach Vorliegen eines Metabolischen Syndroms. Abkürzungen: ACE – Angiotensin-converting enzyme, AT1 – Angiotensin-Rezeptor Typ 1.

Basischarakteristika der Probanden mit KHK

	Alle	Metabolisches Syndrom		P-Wert
		Nein	Ja	
Gruppengröße (%)	37 (100.0)	20 (54.1)	17 (45.9)	
Alter (Jahre)	63±10	66±9	60±11	0.10
Männlich	36 (97.3)	20 (100.0)	16 (94.1)	0.27
Medikation				
Plättchenaggregationshemmer	37 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	—
ACE-Hemmstoff / AT1-Blocker	36 (97.3)	20 (100.0)	16 (94.1)	0.27
Betablocker	36 (97.3)	19 (95.0)	17 (100.0)	0.35
Diuretikum	11 (29.7)	5 (25.0)	6 (35.3)	0.50
Statin	33 (89.2)	18 (90.0)	15 (88.2)	0.86
Klinische Charakteristika				
Z.n. Myokardinfarkt	17 (45.9)	10 (50.0)	7 (41.2)	0.59
Z.n. Apoplex (o. TIA)	4 (10.8)	2 (10.0)	2 (11.8)	0.86
pAVK	7 (18.9)	2 (10.0)	5 (29.4)	0.13
Rauchen (aktiv)	11 (29.7)	4 (20.0)	7 (41.2)	0.16
Alkohol >3x/Woche	10 (27.0)	8 (40.0)	2 (11.8)	0.05
Positive Familienanamnese	15 (40.5)	8 (40.0)	7 (41.2)	0.94
Arterielle Hypertonie	34 (91.9)	18 (90.0)	16 (94.1)	0.65
Systolischer Blutdruck (mmHg)	127±21.1	120±20.3	134±20.1	0.05
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76±11.1	72±8.5	81±12.0	0.01
Ruhepuls (min-1)	66±10.7	65±10.4	68±11.1	0.38
Body Mass Index (kg/m2)	29±4.9	27±3.6	32±4.6	<0.001
Taillenumfang (cm)	105±12.5	98±8.6	114±11.0	<0.001
Waist-to-hip-ratio	1.02±0.1	0.98±0.0	1.06±0.1	0.001
Metabolische Charakteristika				
Normale Glukosetoleranz	12 (32.4)	12 (60.0)	0 (0.0)	<0.001
Gestörte Glukosetoleranz	12 (32.4)	3 (15.0)	9 (52.9)	0.01
Diabetes mellitus	13 (35.1)	5 (25.0)	8 (47.1)	0.16
Nüchtern glukose (mg/dl)	105±15.4	99±14.1	112±14.1	0.008
HOMA-Index (mg/dl*µIU/ml)	2.47±2.1	1.37±1.3	3.76±2.2	<0.001
HbA1c (%)	5.8±0.7	5.7±0.5	6.1±1.0	0.12
Gesamtcholesterin (mg/dl)	181±36.3	172±36.2	191±34.9	0.13
LDL-Cholesterin (mg/dl)	112±30.5	107±33.6	118±26.2	0.28
HDL-Cholesterin (mg/dl)	41±11.6	46±10.5	36±10.9	0.01
Nüchtern-Triglyzeride (mg/dl)	168±112	119±30.8	224±144	0.003
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	307±183	222±71.3	407±223	0.001
Fläche unter der Kurve (mg/dl)	1152±668	838±245	1520±816	0.001
Absoluter TG-Anstieg / h (mg/dl)	141±95.9	105±53.6	182±118	0.01
Relativer TG-Anstieg (%)	193±52.5	192±43.1	194±83	0.88

Tabelle 6: Basisdaten von insgesamt 37 KHK-Patienten, bei denen die Einzelkomponenten des Testprotokolls intra-individuell verglichen wurden, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (Rate) für alle und für Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom.

Klinische und metabolische Charakteristika der HCS-Probanden

	Alle	Metabolisches Syndrom		P-Wert
		Nein	Ja	
Gruppengröße (%)	514 (100.0)	238 (46.3)	276 (53.7)	
Alter (Jahre)	66.4±10.1	67±9	66±10	0.23
Männlich	426 (82.9)	203 (85.3)	223 (80.8)	0.18
Medikation				
Plättchenaggregationshemmer	500 (97.3)	233 (97.9)	267(96.7)	0.42
ACE-Hemmstoff / AT1-Blocker	490 (95.5)	226 (95.0)	264 (95.7)	0.87
Betablocker	479 (93.5)	218 (91.6)	261 (94.6)	0.18
Diuretikum	225 (43.9)	81 (34.0)	144 (52.2)	<0.001
Statin	486 (94.6)	225 (94.5)	261 (94.6)	0.99
Klinische Charakteristika				
Z.n. Myokardinfarkt	223 (42.8)	99 (41.6)	124 (44.9)	0.45
Z.n. Apoplex (o. TIA)	55 (10.7)	21 (8.8)	34 (12.3)	0.20
pAVK	46 (8.9)	13 (5.5)	33 (12.0)	0.01
Rauchen (aktiv)	347 (67.5)	42 (17.6)	55 (19.9)	0.51
Alkohol >3x/Woche	123 (23.9)	70 (29.4)	53 (19.2)	0.007
Positive Familienanamnese	164 (31.7)	74 (31.1)	89 (32.2)	0.78
Arterielle Hypertonie	477 (92.9)	209 (87.8)	268 (97.1)	<0.001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	126.7±15.8	122±14.5	131±15.8	<0.001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74.6±9.2	72±8.9	77±9.0	<0.001
Ejektionsfraktion (%)	64.0±12.9	65±12.7	63±13.0	0.03
Ruhepuls (min-1)	66.7±9.1	65±8.2	68±9.7	<0.001
Body Mass Index (kg/m2)	28.9±4.2	27±3.0	31±4.3	<0.001
Taillenumfang (cm)	103.6±11.4	97±8.7	109±10.7	<0.001
Waist-to-hip-ratio	1.00±0.1	0.97±0.1	1.03±0.1	<0.001
Metabolische Charakteristika				
Normale Glukosetoleranz	126 (24.5)	117 (49.2)	9 (3.3)	<0.001
Gestörte Glukosetoleranz	150 (29.2)	55 (23.1)	95 (34.4)	0.005
Diabetes mellitus	238 (46.3)	66 (27.7)	172 (62.3)	<0.001
Nüchternglukose (mg/dl)	120.7±27.4	109±19.7	131±37.0	0.008
HOMA-Index (mg/dl*µIU/ml)	3.54±5.2	1.98±1.8	4.88±6.7	<0.001
HbA1c (%)	6.17±1.1	5.8±0.7	6.5±1.3	<0.001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	173.0±38.8	173±35.5	173±41.5	0.85
LDL-Cholesterin (mg/dl)	105.1±33.9	105±32.4	105±35.5	0.90
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44.8±13.8	51±13.3	40±11.9	<0.001
Nüchtern-Triglyzeride (mg/dl)	156±112	109±36.0	197±179	<0.001
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	290±199	216±86.0	354±243	<0.001
Fläche unter der Kurve (mg/dl)	1082±722	795±286	1329±877	<0.001
Absoluter TG-Anstieg / h (mg/dl)	134±100	108±66.4	157±116	<0.001
Relativer TG-Anstieg (%)	195±58.2	202±57.4	190±58.3	0.003

Tabelle 7: Basisdaten der 514 KHK-Patienten der Homburg *Cream & Sugar*-Studie, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (Rate) für alle und für Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom. *Statistische Auswertung: Mann-Whitney-Test und Chi2-Test.*

Oraler Triglyzeridtoleranztest

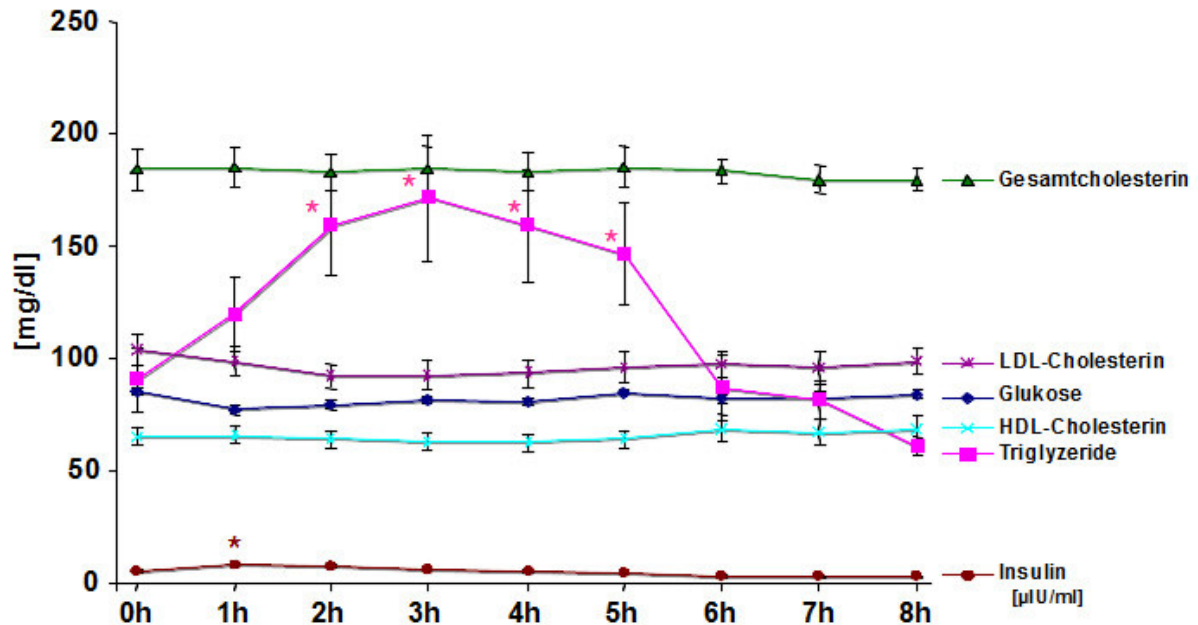


Abb. 4.1: Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Triglyzeriden, Cholesterin, Glukose und Insulin im Serum bei 25 jungen, gesunden Probanden nach einem oralen Triglyzeridtoleranztest (OTT, 250ml Sahne mit 32% Fett). * $p < 0.05$ gegenüber dem jeweiligen Nüchternwert.

Oraler Glukosetoleranztest

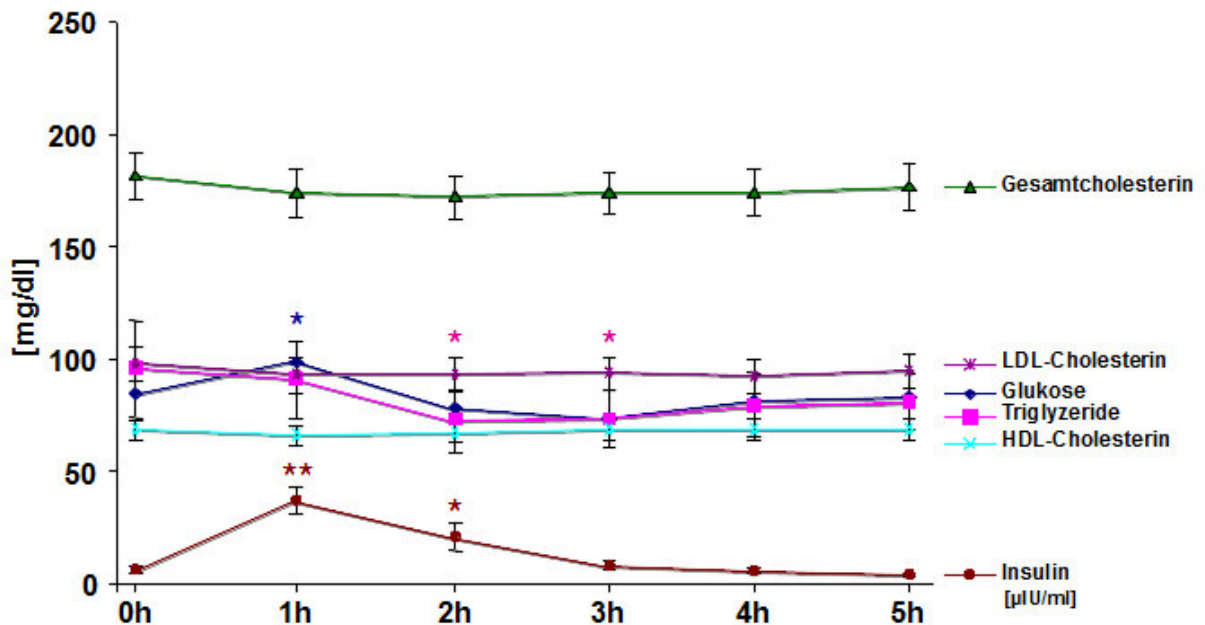


Abb. 4.2: Zeitl. Verlauf der Konzentration von Triglyzeriden, Cholesterin, Glukose und Insulin im Serum bei 25 jungen, gesunden Probanden nach einem oralen Glukosetoleranztest (Dextro OGT-Roche, 75g D-Glukose). * $p < 0.05$ u. ** $p < 0.01$ gegenüber dem jeweiligen Nüchternwert.

Simultaner oraler Triglyzerid- und Glukosetoleranztest

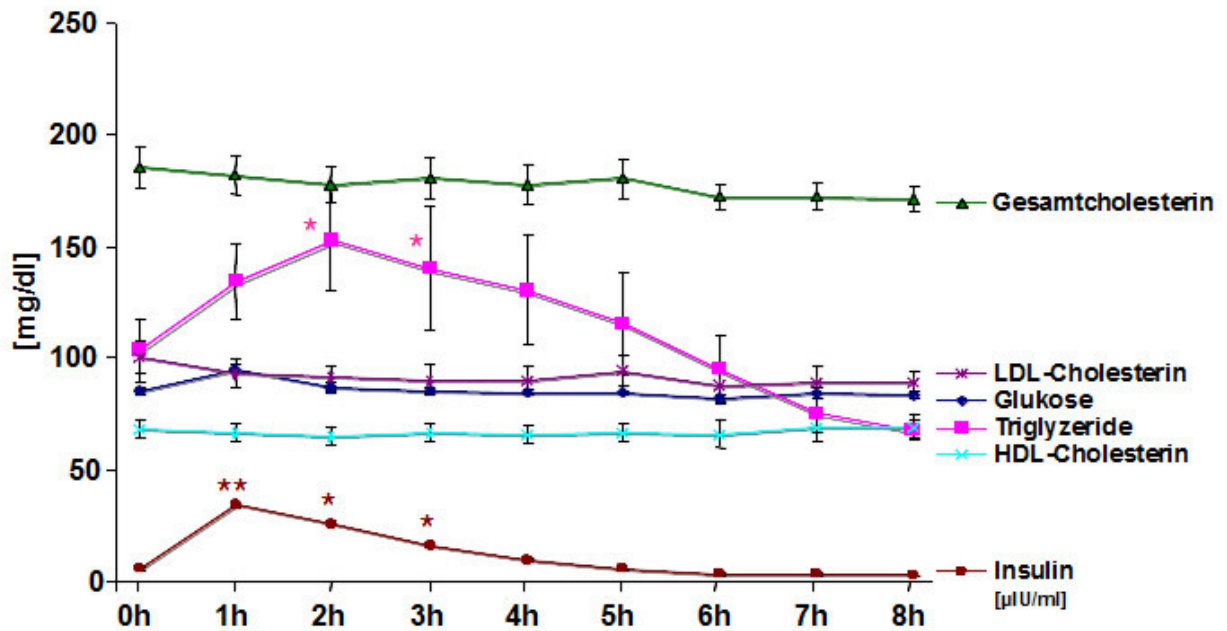


Abb. 4.3: Zeitl. Verlauf der Konzentration von Triglyzeriden, Cholesterin, Glukose und Insulin im Serum bei 25 jungen, gesunden Probanden nach simultaner Applikation des OTT und OGT (75g Sahnefett + 75g D-Glukose). * $p < 0.05$ u. ** $p < 0.01$ gegenüber dem jeweiligen Nüchternwert.

Sequentieller oraler Triglyzerid- und Glukosetoleranztest

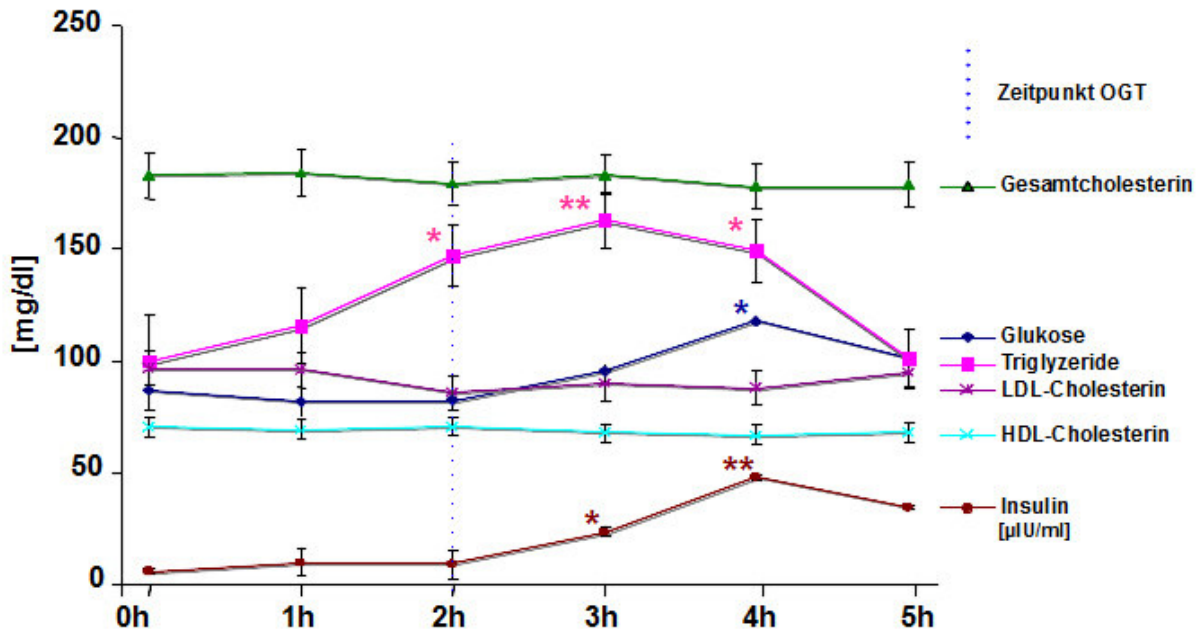


Abb. 4.4: Zeitl. Verlauf der Konzentration von Triglyzeriden, Cholesterin, Glukose und Insulin im Serum bei 25 jungen, gesunden Probanden nach sequentieller Applikation des OTT (Zeitpunkt 0h) und des OGT (2 Stunden später). * $p < 0.05$ u. ** $p < 0.01$ gegenüber dem Nüchternwert.

Kontrollprobanden ohne bekannte KHK und Diabetes

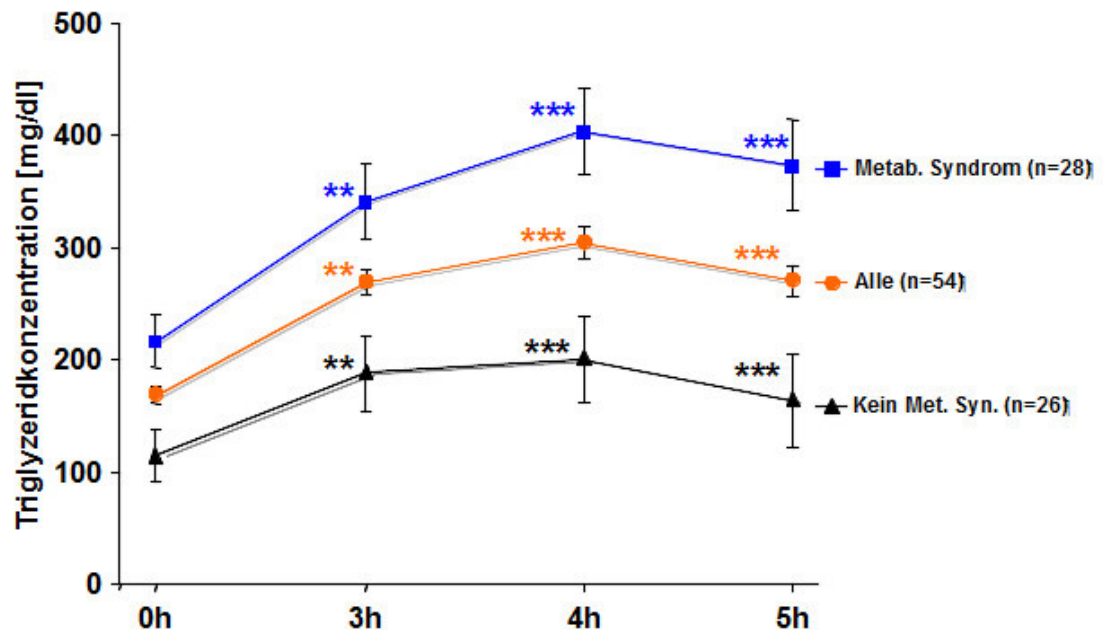


Abb. 4.5: Zeitlicher Verlauf der Triglyzeridkonzentration bei 54 älteren Kontrollprobanden nach sequentieller Applikation des OTT (Zeitpunkt 0h) und des OGT (3 Stunden später). Die Triglyzeridkurven sind getrennt dargestellt für 1. Alle, 2. metabolisches Syndrom und 3. Kein metabolisches Syndrom (definiert nach ESC/AHA-Kriterien). ** $p < 0.01$ u. *** $p < 0.001$ gegenüber dem jeweiligen Nüchternwert.

Vergleich von OTT und OTT→OGT bei KHK-Patienten

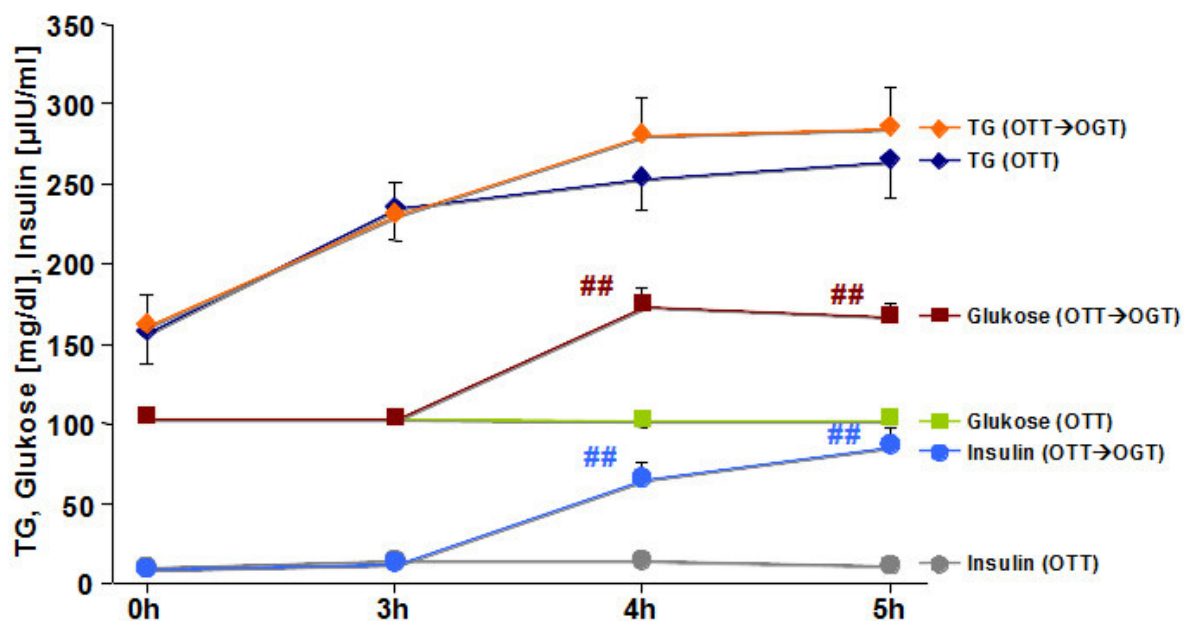


Abb. 4.6: Intra-Individueller Vergleich der mittleren Triglyzerid-, Glukose- und Insulinkonzentration nach dem OTT und dem sequentiellen Test (OTT→OGT) bei 27 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. *** $p < 0.001$ gegenüber dem jeweiligen Wert des anderen Tests.

16 Patienten mit Metabolischem Syndrom: OTT vs. Seq. Test

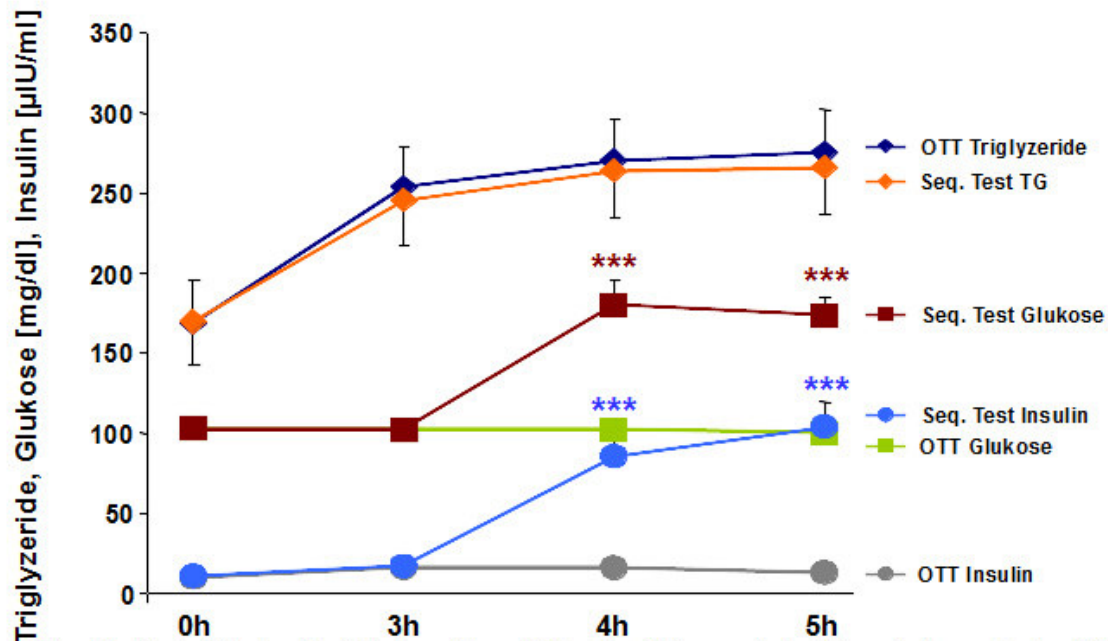


Abb. 4.7: Intra-Individueller Vergleich der mittleren Triglyzerid-, Glukose- und Insulinkonzentration nach dem OGT und dem sequentiellen Testprotokoll bei 16 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit mit Metabolischem Syndrom ** $p < 0.01$ und *** $p > 0.001$ gegenüber dem jeweiligen Wert des anderen Tests.

11 Patienten ohne Metabolisches Syndrom: OTT vs. Seq. Test

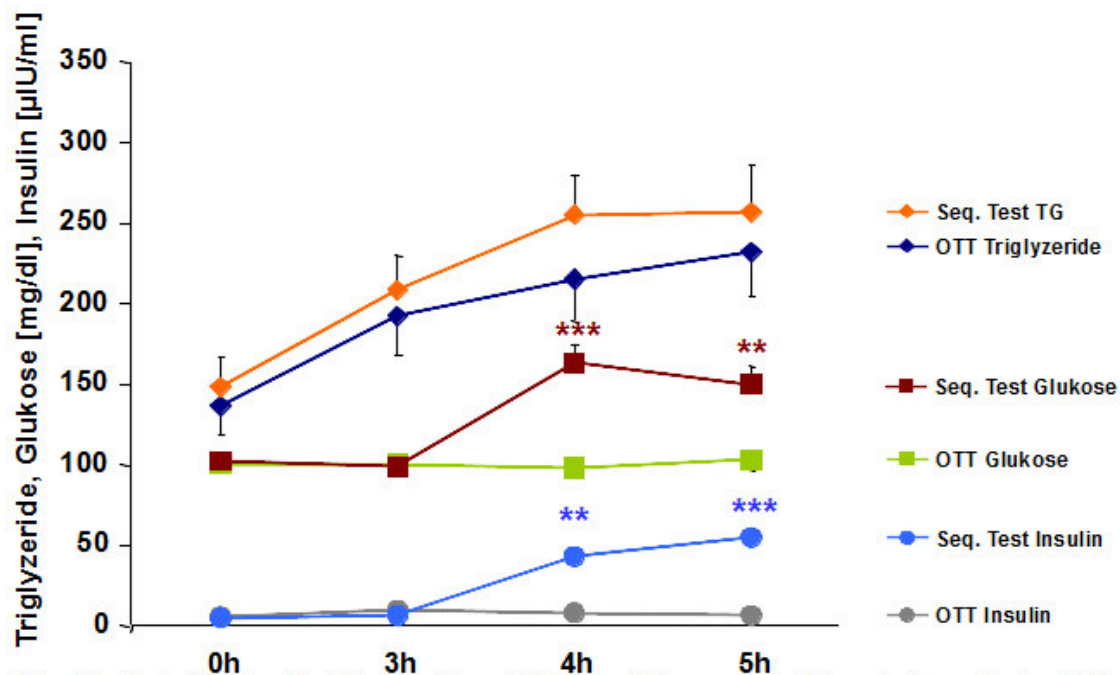


Abb. 4.8: Intra-Individueller Vergleich der mittleren Triglyzerid-, Glukose- und Insulinkonzentration nach dem OGT und dem sequentiellen Testprotokoll bei 11 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ohne Metabolisches Syndrom ** $p < 0.01$ und *** $p > 0.001$ gegenüber dem jeweiligen Wert des anderen Tests.

Vergleich von OGT und OTT→OGT bei KHK-Patienten

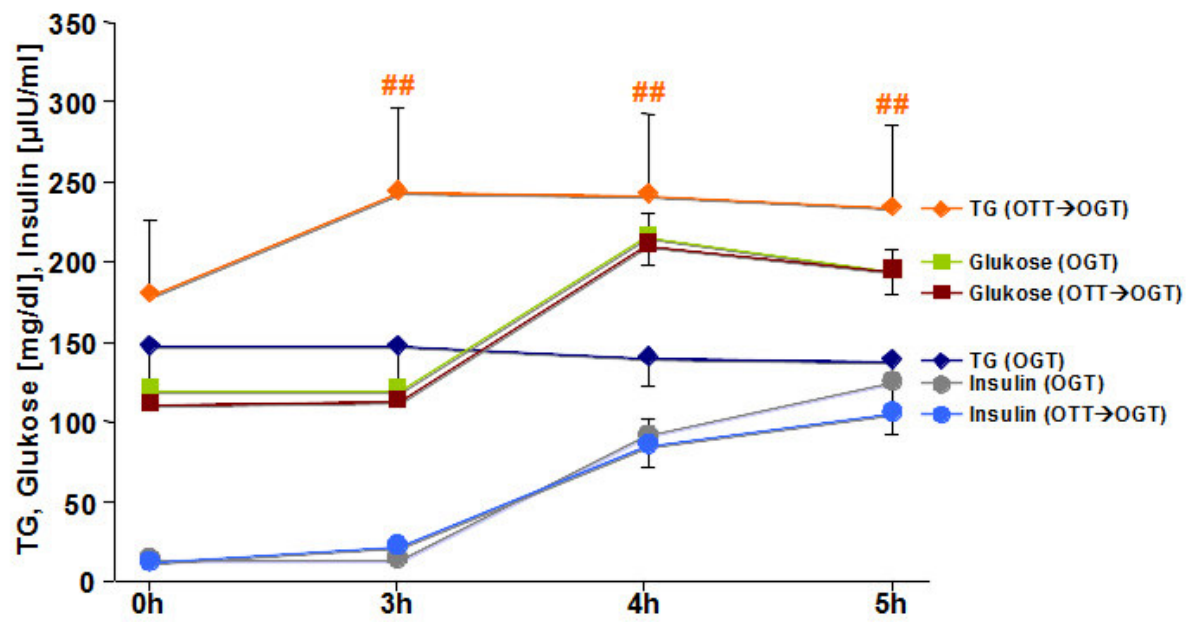


Abb. 4.9: Intra-Individueller Vergleich der mittleren Triglyzerid-, Glukose- und Insulinkonzentration nach dem OGT und dem sequentiellen Testprotokoll bei 10 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. ** $p < 0.01$ gegenüber dem jeweiligen Wert des anderen Tests.

HCS-Studie: Ablauf des metabolischen Testprotokolls

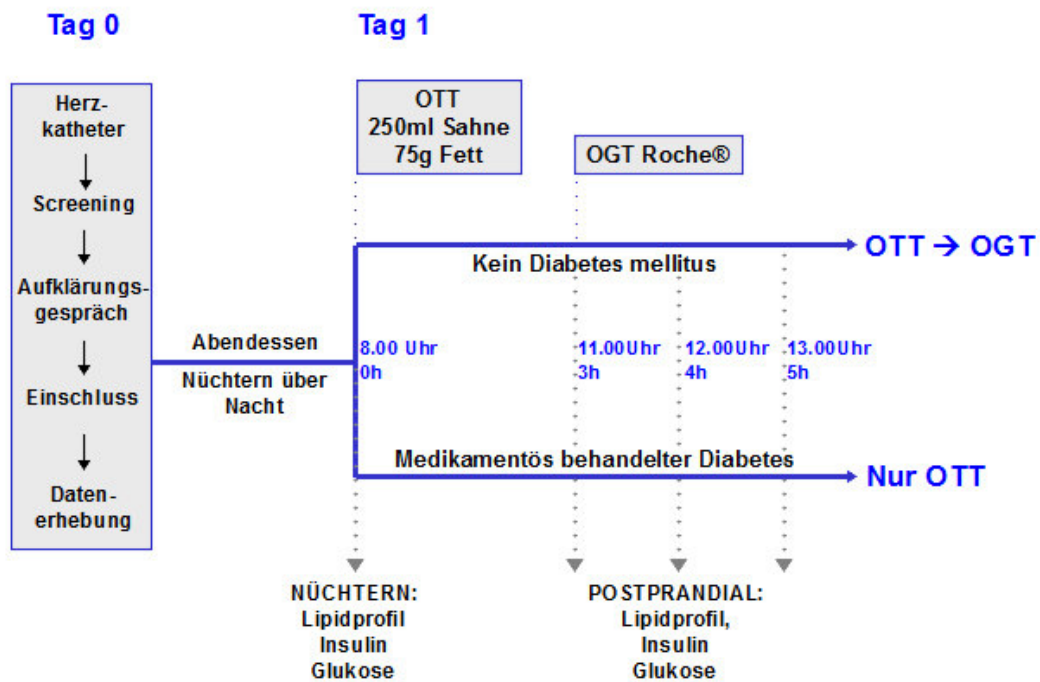


Abb. 4.10: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs in der HCS-Studie von der Herzkatheterdiagnostik bis zur Durchführung des / der metabolischen Provokationstests. OTT = Oraler Triglyzeridtoleranztest; OGT = Oraler Glukosetoleranztest.

HCS-Studie: Absolute Triglyzeridkinetik bei KHK-Patienten

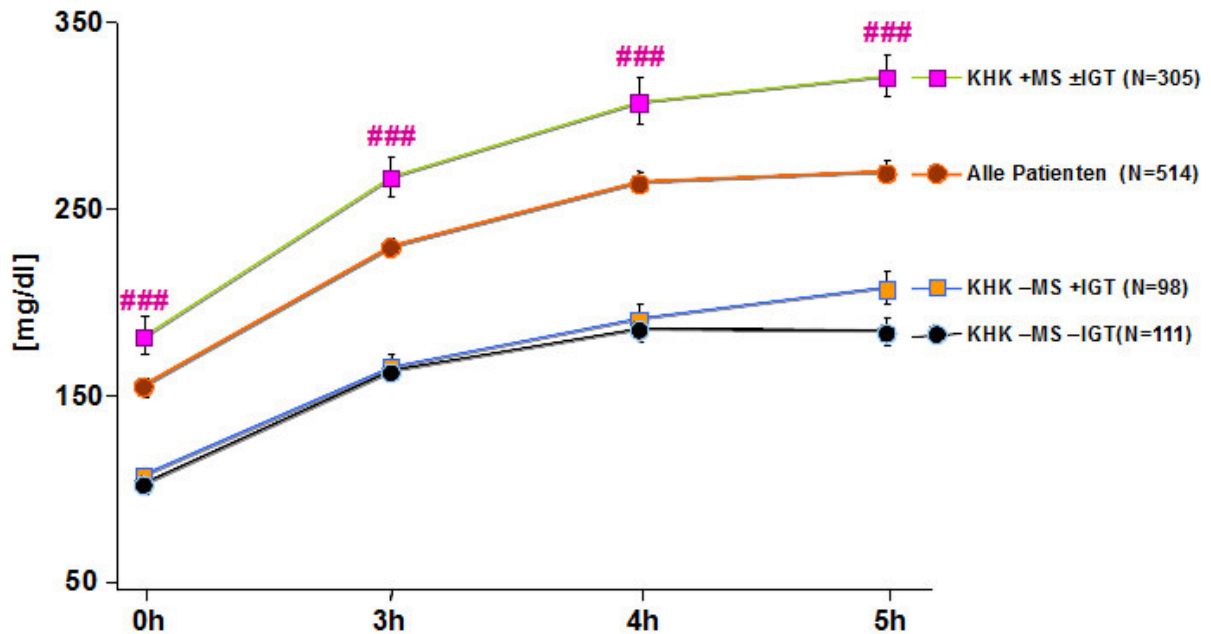


Abb. 4.11: Zeitverlauf der Serumtriglyzeridkonzentration in mg/dl nach dem OTT bzw. OTT→OGT bei allen 514 Patienten der Homburg Cream & Sugar Study und differenziert nach dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und / oder einer pathologischen Glukosetoleranz. ***p<0.0001 vs. entsprechender Zeitpunkt bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz.

HCS-Studie: Relative Triglyzeridkinetik bei KHK-Patienten

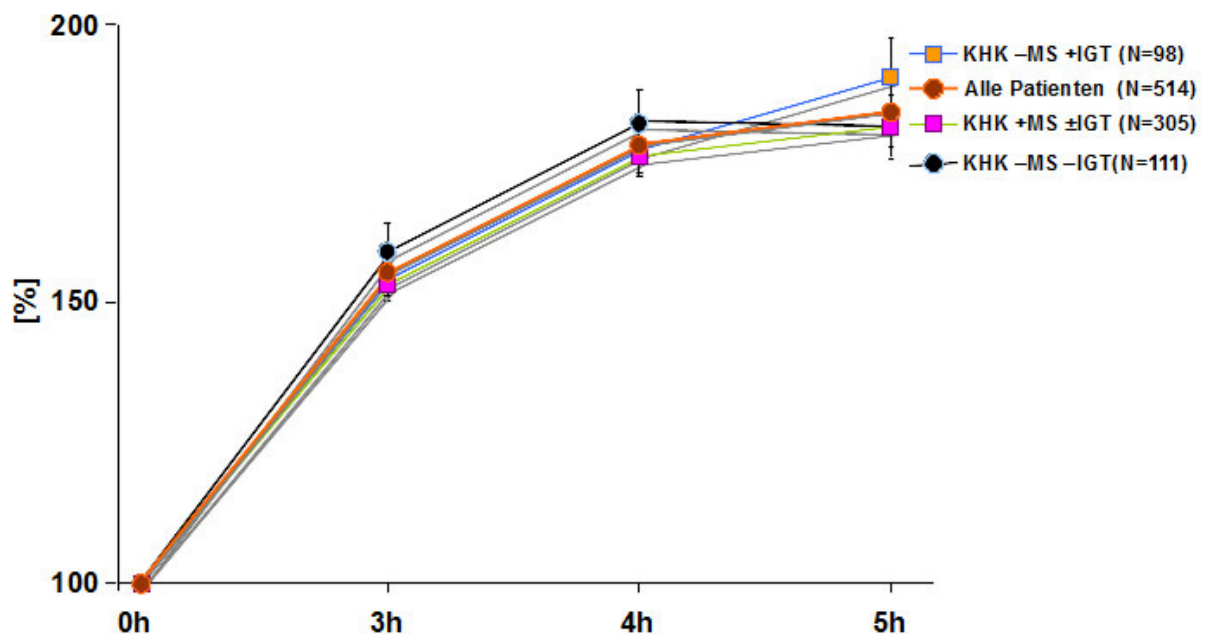


Abb. 4.12: Zeitverlauf des relativen Anstiegs der Serumtriglyzeride (in % des Nüchternwerts) nach dem OTT bzw. OTT→OGT bei den 514 Patienten der Homburg Cream & Sugar Study, gezeigt für alle Patienten und stratifiziert nach Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und / oder einer pathologischen Glukosetoleranz.